الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

دور الطفرة في تشخيص داء وردنيغ هوفمان

Role of Mutation in Werdnig- Hoffmann Disease Diagnosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال العام

إشراف:

أ.د. محمد بشار اسكندر

رئاسة قسم الأطفال:

أ.د. لينا الخوري

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. رنيم يوسف سكاف

الإهداء:

إلى الحضن الدافئ ومبعث الأمل واليد الحنونة التي قادتني إلى درب النجاح

أمي

إلى المنارة التي أنارت حياتي والقدوة الحسنة في كل خطوة خطوتها

أبي

إلى شريك العمر ورفيق الدرب ....الجندي المجهول في الحرب والسلم والنجاح

زوجي الغالي

إلى الورود التي ملأ رحيقها أيامي وزينت بألوانها تفاصيل العمر

أخوتي

من قضيت معهم اجمل واصعب الاوقات وتقاسمت معهم الحزن والفرح فكانوا الدعم والسند أصدقائي

إلى القامات الشامخة ومناهل العلم التي لاتنضب وأخص بالإهداء والشكر الجزيل للأستاذ الدكتور محمد بشار اسكندر الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث

أساتذتي

الفهرس

ملخص البحث 6

القسم النظري :

مقدمة.....10

الضمور العضلي الشوكي 10

التصنيف.....11

داء ويردنيغ هوفمان تعريفه 13

الأعراض والعلامات 14

الاختلاطات 15

التشخيص 16

قسم الوراثة 19

المعالجة 30

الأدوية الحديثة 30

القسم العملي :

هدف البحث وأهميته.....34

تصميم البحث 34

مكان وزمان البحث 34

مجموعة الدراسة 35

طريقة الدراسة 35
تحليل البيانات 36
النتائج 36
المقارنة مع الدراسات العالمية 44
المناقشة 48
محددات الدراسة 49
الاستنتاجات 50
التوصيات 51
المراجع 52

الملخصAbstract

خلفية البحث وهدفه :

الضمور العضلي الشوكي النمط الأول أو (داء ويردنيغ هوفمان) مرض وراثي وراثته جسمية متنحية وهو عبارة عن ضعف عضلي مترقي ناتج عن فقد العصبونات المحركة السفلية في الحبل الشوكي .

ينتج المرض في أغلب الحالات عن طفرة في مورثة SMN الموجودة على الصبغي الخامس .

الطريقة المفضلة للتشخيص هي تحليل الDNA لكشف الطفرة وقد قلل هذا التحليل من استخدام الكثير من التحاليل والإجراءات الراضة والمكلفة ووفر بذلك الجهد والوقت سواءً في تأكيد التشخيص الباكرلدى المصابين و تشخيص حالات الحملة

أو تشخيص الإصابة لدى الجنين قبل الولادة ، كل ذلك يسمح بالبدء بالعلاج الباكر وزيادة فرص الاستجابة للأدوية الحديثة والمعالجة التقليدية الداعمة (ومع ذلك فإن الاستجابة للعلاج متفاوتة جداً لدى الأطفال).

المواد والطرائق:

قمنا في هذه الدراسة بتحليل بيانات 96 طفلاً ممن راجعوا مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بأعراض وعلامات تقترح تشخيص داء ويردنيغ هوفمان خلال أربع سنوات من كانون الثاني 2012 وحتى كانون الثاني 2016 والذين تتراوح أعمارهم من يوم واحد وحتى 12 شهر ، حيث جمعنا البيانات المتعلقة بالعمر والجنس والقصة العائلية والشكوى الأساسية والأعراض ونتائج التحاليل والاستقصاءات المجراة (خزعة العضلات، تحاليل وراثية) واستبعدنا من دراستنا الأطفال الذين لم تجر لهم هذه التحاليل بسبب الوفاة المبكرة أو بسبب التخريج وعدم المتابعة من قبل الأهل.

النتائج :

في دراستنا كانت نتيجة التحاليل الوراثية إيجابية لدى 75 طفلاً من أصل 96(78%) ، ومن بين هؤلاء 53 طفلاً شخص لهم SMA1 (70,6%) و22 طفلاً شخص لهم SMA2 (29,3%). الأطفال الذين شخص لهم SMA1 ، وجد الحذف في مورثة SMN1 لدى 52 طفلاً منهم (98%) والحذف في مورثة SMN2 لدى 1طفل (1,8%).أما مرضى SMA2 وجد الحذف في مورثة SMN1 لدى 12 طفلاً (54,5%) والحذف في مورثة SMN2 لدى 10 أطفال (45,4%) .

وكانت نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1:2,7 لدى مرضى SMA1 و نسبة الذكور إلى الإناث 1,4:1لدى مرضى SMA2.

الرخاوة المعممة كانت موجودة عند 26طفل (49%) والانتانات الصدرية المتكررة عند 14طفل (26,4%)،الشردقة وصعوبات التغذية عند 13 طفل (24%) وذلك عند مرضى SMA1.

عند مرضى SMA2 وجدت الرخاوة المعممة لدى 14 طفل (63,6%) والانتانات الصدرية لدى 3 أطفال (13,6%) وصعوبات التغذية لدى 5أطفال (22,7%) .

القصة العائلية كانت إيجابية لدى 27 طفلاً (50،9%) من مرضى داء ووردنيغ هوفمان وكانت ايجابية عند 8 أطفال (36،3%) من مرضى SMA2 ووجدنا إيجابية القصة العائلية لدى 5 أطفال من سلبيي الطفرة بنسبة (23،8%).

بمقارنة إيجابية الطفرة مع إيجابية خزعة العضلات كانت الطفرة إيجابية بنسبة (78%) بينما نسبة الإيجابية في خزعة العضلات(47،2%).

الاستنتاج :

الأطفال الذين راجعوا بأعراض وعلامات تقترح الضمور العضلي الشوكي ، شخص لهم المرض عن طريق تحليل ال DNA بنسبة 78% منهم داء ويردنيغ هوفمان 53% وكان لديهم الحذف في مورثة الSMN1 بنسبة عالية .

إصابة الذكور كانت أعلى من الإناث قبل عمر 6 أشهر بينما كانت إصابة الإناث أكثر بعد عمر 6 أشهر. الرخاوة المعممة أشيع عرض لدى مرضى داء ويردنيغ هوفمان ثم الانتانات الصدرية المتكررة تليها الشردقة وصعوبات التغذية.

هناك ارتباط بين المرض والقصة العائلية.

نسبة إيجابية الطفرة كانت أعلى من نسبة إيجابية خزعة العضلات عند الشك بالمرض.

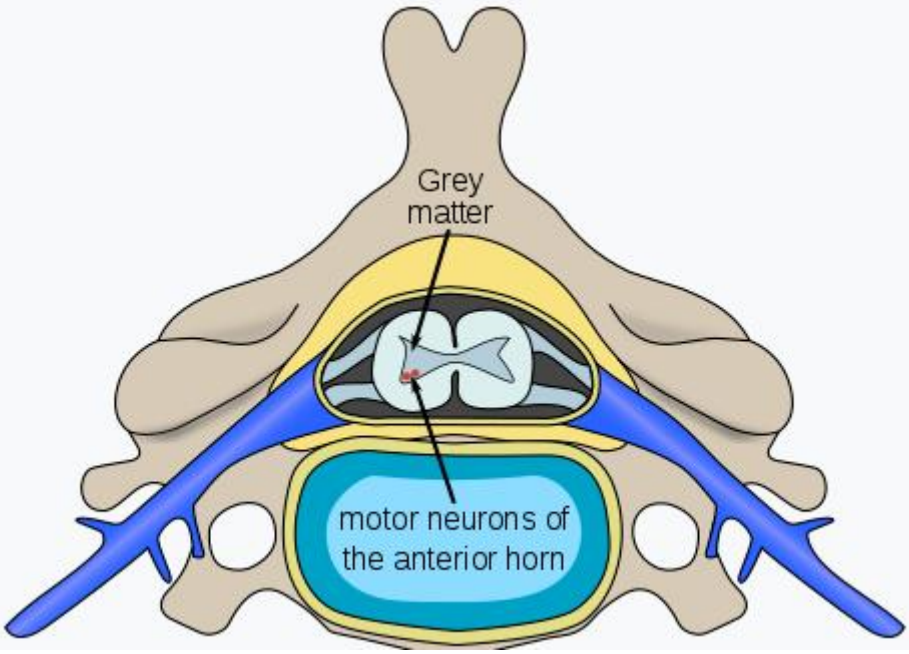
القسم النظري

المقدمة

الضمور العضلي الشوكي Spinal Muscular Atrophy (SMA)

مجموعة من الاضطرابات العصبية العضلية التي تنتج عن فقد للعصبونات المحركة الموجودة في القرون الأمامية للنخاع الشوكي وبالتالي الضمور العضلي المترقي[1].

Spinal muscular atrophy	
Other names	Autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy, 5q spinal muscular atrophy



شدة الأعراض وعمر بدء الأعراض تختلف حسب الأنماط من 0حتى 4، بعض الأنماط تبدأ عند الولادة وأحياناً قبل الولادة بينما تتأخر أنماط أخرى حتى الكهولة .

بشكل عام ، تصاب أولاً عضلات الساقين والذراعين والعضلات التنفسية وتغيب المنعكسات الوترية . الاضطرابات الممكن حدوثها في سياق المرض اضطرابات البلع والجنف ويبوسة المفاصل .

يحدث الضمور العضلي الشوكي بسبب خلل مورثي يصيب المورثة SMN1 أو SMN2 التي ترمز بروتين Survival Motor Neuron (SMN) الضروري لحياة وعمل العصبونات المحركة التي تنقل الإشارات العصبية بين المراكز العصبية والعضلات الهيكلية .

يُقترح التشخيص سريرياً ويتم إثباته بالتحاليل الوراثية .

تكون المعالجة داعمة غالباً .

تصنيف الضمور العضلي الشوكي[2] [3]:

يصنف المرض إلى خمسة أنماط ويعتمد التصنيف على العمر الذي تظهر فيه الأعراض وتطور المرض أكثر من الشكل الجيني، وعملياً فإن جميع الأنماط تحدث بسبب طفرات في مورثة SMN .

SMA0: الشكل الخلقي تبدأ الأعراض أثناء الحياة الرحمية وتحدث الوفاة بوقت باكر من الحياة.

SMA1: الشكل الطفلي أو ما يعرف بداء ويردنيغ هوفمان تبدأ الأعراض خلال الستة أشهر الأولى من الحياة وأحياناً يسبب نقص في حركة الجنين في الأشهر الأخيرة من الحمل.

يتظاهر بعد الولادة بنقص مقوية، وضعية الضفدع بسبب الضعف العضلي، وتكون الوفاة عادةً بعمر أقل من سنتين.

SMA2 : البدء بين 6 أشهر و18 شهر، قد تستمر الحياة حتى عمر 25 سنة.

SMA3: أو مايسمى داء كوغلبرغ ويلاندر، تبدأ بعد عمر 12 شهر وغالباً يستمرون بالحياة.

SMA4: يبدأ بعمر 30 سنة.

يبين الجدول التالي رقم (1) أنماط الضمور العضلي الشوكي[3]

النمط	بدء الأعراض	مدة الحياة	الحركية	الموجودات الأخرى
SMA0	قبل الولادة	<6 اشهر		نقص مقوية شديد ضعف عضلي شديد
SMA1	<6 أشهر	غالباً <2سنة	الجلوس مع مساعدة فقط	تصلبات مفصلية ضعف عضلي صعوبات مص وبلع
SMA2	6—18 شهر	70% يعيشون حتى عمر 25 سنة	الجلوس دون مساعدة	رجفان بالأصابع
SMA3	+ >18شهر	طبيعي	المشي البطيء دون مساعدة	
SMA4	30 سنة	طبيعي	طبيعي	

داء ويردنيغ هوفمان أو SMA1

Werdnig- Hoffmann Disease

التعريف[3]:

هو الشكل الأكثر شدة من أشكال الضمور العضلي الشوكي والذي يعرف بالشكل الطفلي.

تصاب فيه الخلايا العصبية الموجودة في القرون الأمامية من النخاع الشوكي (العصبونات المحركة) والتي تنقل الرسائل العصبية من النخاع الشوكي أو الدماغ إلى العضلات الهيكلية.

داء ويردنيغ هوفمان مرض عصبي عضلي وراثي وراثته جسمية مقهورة، تجتمع مورثة طافرة من الأب ومورثة من الأم كي يظهر المرض لدى الطفل، كلا الأبوين قد لايعرف أنه حامل للمرض.

نسبة الإصابة بالمرض 25000:1، ونسبة الحملة 50:1 في الولايات المتحدة .

وتكون احتمالية إصابة طفل لأبوين حاملين للمرض هي 25% أي ربع الحمول فقط.

يحدث المرض بسبب طفرة في مورثة SMN (Survival Motor Neuron) موجودة على الذراع الطويل من الصبغي الخامس 5q في المنطقة 13,3 5q12,2.

الأعراض والعلامات[1] [2] [3]:

تبدأ الأعراض خلال الأشهر الست الأولى من الحياة بضعف عضلي، نقص مقوية، وضعية الضفدع بالاطراف، وهن في حركة الأطراف العلوية والسفلية، يكون الأطفال غير قادرين على الجلوس أو تثبيت العنق، صعوبات في المص والبلع والتغذية بشكل عام، مشاكل تنفسية وصدرية وأحياناً انتانات صدرية متكررة.

بعض الأطفال يطورن لاحقاً الجنف أو تشوهات هيكلية أخرى.

قد تشاهد التقلصات الحزمية باللسان وهي العلامة النوعية في داء ويردنيغ هوفمان.

بالإضافة إلى غياب المنعكسات الوترية العميقة .

التطور العقلي في هذا الداء غالباً طبيعي.

الإختلاطات[4] [3]:

عدم كسب وزن، فشل نمو، أمراض الرئة الحاصرة، الجنف، تيبس المفاصل، اضطرابات النوم.

التغذية:

تكون صعوبات التغذية أكثر شيوعاً في SMA1 وتكون اضطرابات المص والبلع واضحة في ال SMA1 و SMA2، ضعف حركية المعدة والأمعاء قد يسبب الإمساك، بطء في تفريغ المعدة، ومن الاختلاطات المهددة للحياة القلس المعدي المرئي والاستنشاق.

يمكن الحد من فشل النمو بالتغذية عبر الأنبوب الأنفي المعدي.

التنفس:

أكثر مانشاهد المشاكل الصدرية في ال SMA1 و SMA2 ويكون القصور التنفسي أشيع سبب للوفاة في هذه الأنماط.

ضعف الوظيفة الصدرية وعدم القدرة على السعال وتراكم المفرزات ضمن الطرق التنفسية السفلية مع نقص التهوية كل ذلك يؤدي الى ذات الرئة المتكررة.

التشوهات الهيكلية:

الجنف هو المشكلة الأكبر عند أغلب مرضى SMA2 ونصف مرضى الSMA3 قبل عمر العشر سنوات.

حوالي 50% من الأطفال المصابين يطورون انحناء أكبر من 50درجة والذي يتطلب الجراحة غالباً.

ينقص الجنف المترقي من وظيفة الرئة وفي الحالات الأشد ينقص من النتاج القلبي والعلاج هو الجراحة.

تصلب المفاصل شائع ايضاً في الSMA.

الحماض الاستقلابي:

أحد الإختلاطات غير المفسرة في الSMA مع انخفاض نسبة الكارنيتين خلال هجمات المرض.

ومن غير المعروف حتى الآن فيما إذا كانت هذه الاضطرابات الاستقلابية بدئية أم ثانوية للمرض.

التشخيص[7] [6] [5]:

يشخص ال SMA1 مبدئياً اعتماداً على الأعراض السريرية وهناك بعض الاستقصاءات التي تجرى لتمييز ال SMA عن باقي الاضطرابات العصبية والعضلية المشابهة.

❖خزعة العضلات:

لاتستخدم الخزعة بشكل واسع في التشخيص إلا في الحالات الغير نموذجية أو الحالات التي يكون فيها تحليل الطفرة سلبياً مع الشك القوي سريرياً .

شروط الحصول على الخزعة (عضلة مصابة سريرياً ،ذات ضمور خفيف ،

ولاتؤخذ من منطقة وخز بالأبر أو منطقة إجراء تخطيط العضلات).

قد يصعب تحديد التشخيص من الخزعة إذا أجريت في مرحلة باكرة من المرض

حيث تكون الموجودات النسيجية ضئيلة أو غير مميزة ،كما أن الخزعة لاتستطيع

التمييز بين أنماط الضمورات الشوكية).

موجودات الخزعة :ضمور في الألياف العضلية حيث تأخذ الألياف الضامرة شكلاً مستديراً مع نوى شديدة الاصطباغ تكون موجودة ضمن حزم من الألياف الضامرة

والطبيعية ، تكون الألياف الضامرة غالباً مختلفة في حجومها ويشاهد زيادة في

كثافة النسيج الشحمي بين مجموعات الألياف المصابة) .

وبعد سنوات من زوال التعصيب يزداد تكاثر النسيج الضام والنسيج الشحمي وتزول

الفروق بين الضمور العصبي المنشأ وبين الحثول العضلية) .

❖ الخزعة بالابرة:

وهي بديل عن خزعة العضلات بدلاً من استئصال 2-3 انش يمكن أخذ خزعة بالإبرة.

❖ تخطيط العضلات:

والذي يقيس الفعالية الكهربائية للعضلة والتوصيل العصبي، يفيد التخطيط في تمييز الإصابة العضلية المنشأ عن الإصابة العصبية المنشأ ومع
ذلك يبقى عاملاً مرجحاً للتشخيص إذ إن الكثير من التبدلات الكهربائية تشاهد في الإصابات العصبية والعضلية معاً.
يبدي التخطيط العضلي في الضمورات الشوكية رجفاناً مستمراً أثناء الراحة مع كمونات تحزم ذات سعة واسعة وعند التنبيه نحصل على كمونات عمل عديدة الأطوار كبيرة السعة وهذا يدل على فقد العصبونات المحركة أو محاورها.
تكون الاستجابة الذاتية غير الطبيعية على شكل كمون رجفان وهو العلامة الوصفية للمرض .
كمونات الرجفان:هي كمونات تلقائية ثنائية الطور ونادراً ماتكون ثلاثية الطور ،قد تشاهد بعد إدخال مسرى التخطيط وبعد قطع العصب كما تشاهد في الاعتلالات العضلية .

❖ خمائر العضلات:

تكون الأهمية التشخيصية لمعايرة الخمائر محدودة ،لكنها حين ترتفع أكثر من 10 أضعاف فإنها تشير غالباً إلى الأمراض عضلية المنشأ .

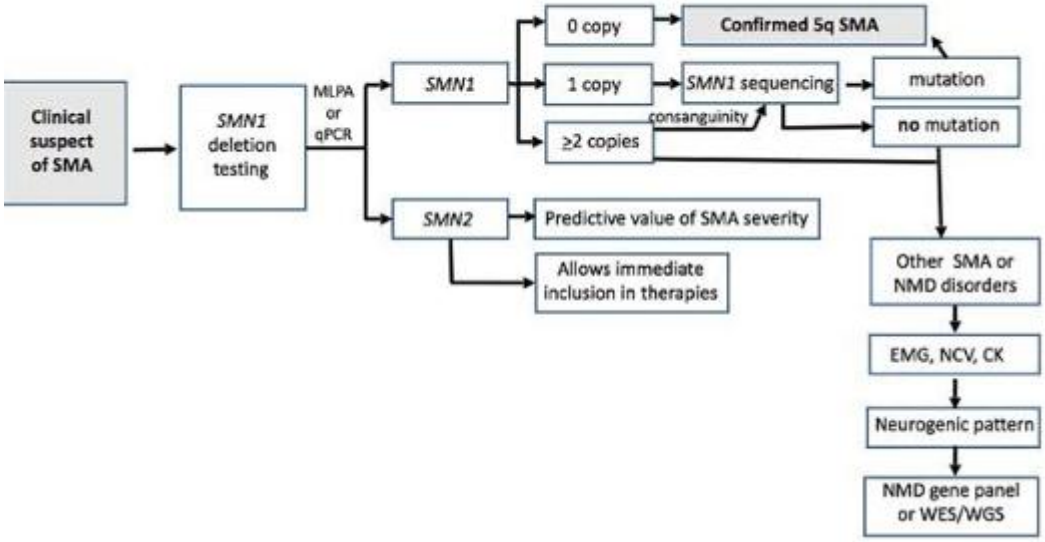
نذكر منها CPK، LDH، SGOT .

❖ التحاليل الوراثية:

لقد أصبحت التحاليل الوراثية (كشف الطفرة) متوفرة حالياً كما توفرت أيضاً اختبارات الحملة للأشخاص عاليي الخطورة وذلك بتحليل ال DNA في عينة دم.

كما اصبح ممكناً إجراء التحليل قبل الولادة عبر خزعة من الزغابات الكوريونية او بزل السلى في حال تم إثبات الطفرة عائلياً[7].

يبيبن المخطط التالي تشخيص SMA عبر كشف الطفرة : [5]



عند الشك بالمرض يجرى تحليل الـ DNA لكشف الحذف في مورثة SMN1. في حال حذف النسختين من المورثة يتم إثبات التشخيص وفي حال حذف نسخة واحدة يتم البحث عن الطفرات النقطية في المورثة الثانية.

أما عند وجود الموؤثتين معاً قد تكون الطفرة في مورثات أخرى وأشكال أخرى من non 5q SMA.

الوراثة

ماهو الضمور العضلي الشوكي[6]:

هو أحد الأمراض الوراثية، أو مرض العصبون المحرك، أو المرض العضلي العصبي.

- **SMA مرض وراثي:**

هذا يعني أنه مرتبط بالمورثات ،حيث توجد طفرة في إحدى المورثات المسؤولة عن تصنيع البروتين الذي يحافظ على العصبون المحرك والذي بدوره يدعم حركة العضلات الهيكلية في الأطراف وعضلات الرقبة والبطن والعضلات التنفسية.

- **SMA مرض وراثي ذو وراثة جسدية متنحية:**

تدل الوراثة الجسدية المتنحية على طريقة انتقال المرض من الآباء إلى الأبناء وهي تعني أن الطفل المصاب بالمرض لديه نسختان من المورثة الحاوية على الطفرة نسخة من الأب ونسخة من الأم .

أما في حالة الحملة فيكفي وجود نسخة واحدة من المورثة المصابة وهنا لن يظهر المرض سريرياً .

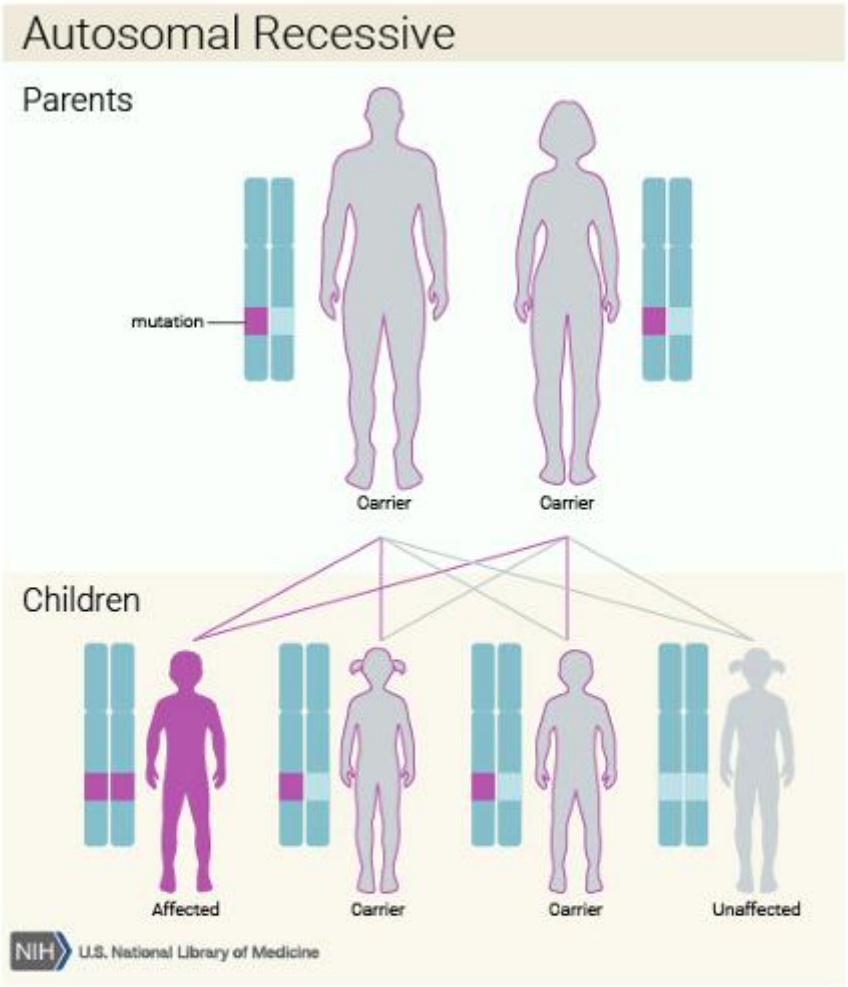
وتكون احتمالية الإصابة بالمرض عند طفل لأبوين حاملين :

25% أي ربع الحمول مصابة بالمرض

50% أي نصف الحمول حاملة للمرض

25% ربع الحمول سليمة

هناك حالات قليلة تكون ذات وراثة مرتبطة بالجنس أو جسدية سائدة .



In this example, two unaffected parents each carry one copy of a gene mutation for an autosomal recessive disorder. They have one affected child and three unaffected children, two of which carry one copy of the gene mutation.

- **SMA مرض العصبون المحرك :**

العصبون المحرك هو الخلية العصبية التي ترسل وتستقبل الرسائل العصبية من و إلى أجزاء الجسم .

في ال SMA هذا العصبون المحرك الموجود في النخاع الشوكي وتحديداً في

القرون الأمامية ليس لديه كمية كافية من بروتين خاص يدعى بروتين SMN

(Survival Motor Neuron)

وبغياب هذا البروتين يصبح العصبون المحرك غير وظيفي ويحدث التموت السريع ونتيجة لذلك تضعف العضلات المرتبطة بهذه العصبونات ويصيبها الضمور .

ماهي المورثة بشكل عام [7]:

هي جزء خاص من سلسلة ال DNA يحمل كامل المعلومات الضرورية لإنتاج بروتين خاص في الخلايا . قد ترمز مورثة بروتيناً بشكل مستمر في جميع الخلايا ،وقد ترمز مورثة أخرى بروتيناً نوعياً لفترة محدودة وفي خلايا معينة فقط .

تقع الشيفرة التي ترمز الجزيء البروتيني ضمن منطقة من المورثة تدعى الإكسون .

المورثة SMN 1 وSMN2 :

يوجد على الصبغي الخامس الذراع الطويل منه مورثتين متشابهتين هما SMN1 و SMN2 ويكمن الفرق بين هاتين المورثتين في الإكسون 7 وتحديداً في النكليوتيد الأول من الإكسون 7 حيث يكون (C في SMN1 ، T في SMN2) ، وبالتالي فإن mRNA SMN1 يحتوي على الإكسون 7 بينما mRNA SMN2 لايحوي هذا الإكسون .

وإن وجود الإكسون 7 هو الأهم في إنتاج بروتين SMN الثابت والوظيفي ، لذلك فإن mRNA SMN2 غير الحاوي على الإكسون 7 ينتج بروتيناً ضعيفاً ووجود مورثة SMN2 وحدها غير كافي لتشكيل البروتين الضروري لعمل العصبونات والحفاظ عليها .

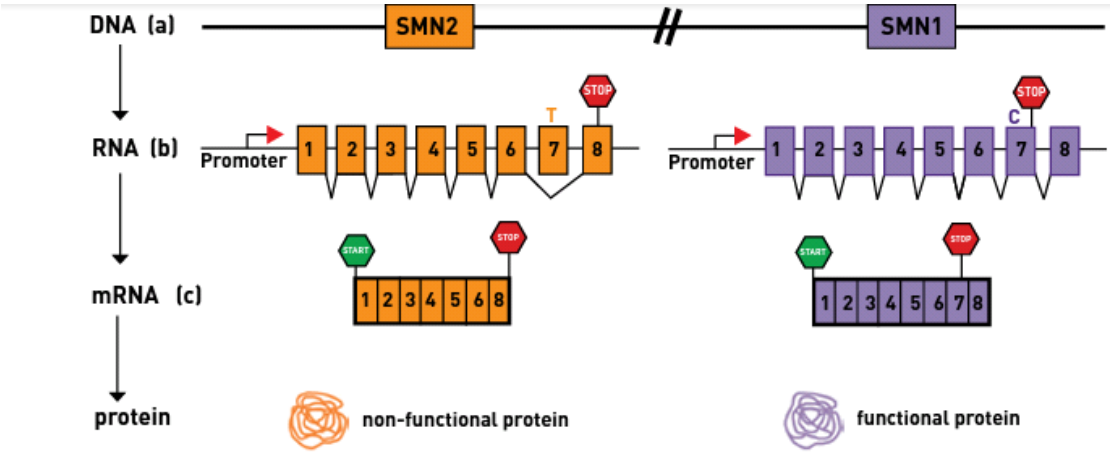


Figure 5. Schematic of a portion of chromosome 5 that contains the two SMN genes. The major difference between the two SMN gene copies is the C (*SMN1*) to T (*SMN2*) nucleotide change in exon 7 in their DNA. Because of this difference, *SMN2* mostly makes mRNA message that excludes exon 7 and produces a smaller, unstable SMN protein. *SMN1* makes mRNA message that includes exon 7 and makes functioning full-length SMN protein. This process is explained below. (a) The *SMN1* and *SMN2* gene organization on chromosome 5. (b) The SMN genes are turned on by their respective promoters (areas of DNA that turn genes on) in a process call transcription. Transcription results in a preliminary RNA that contains an intermediate blueprint for protein production. (c) The

يملك الأشخاص عادة نسختين فقط من مورثة SMN1 في كل خلية ،ونسختين أو أكثر من مورثة SMN2 قد تصل إلى 8 نسخ .

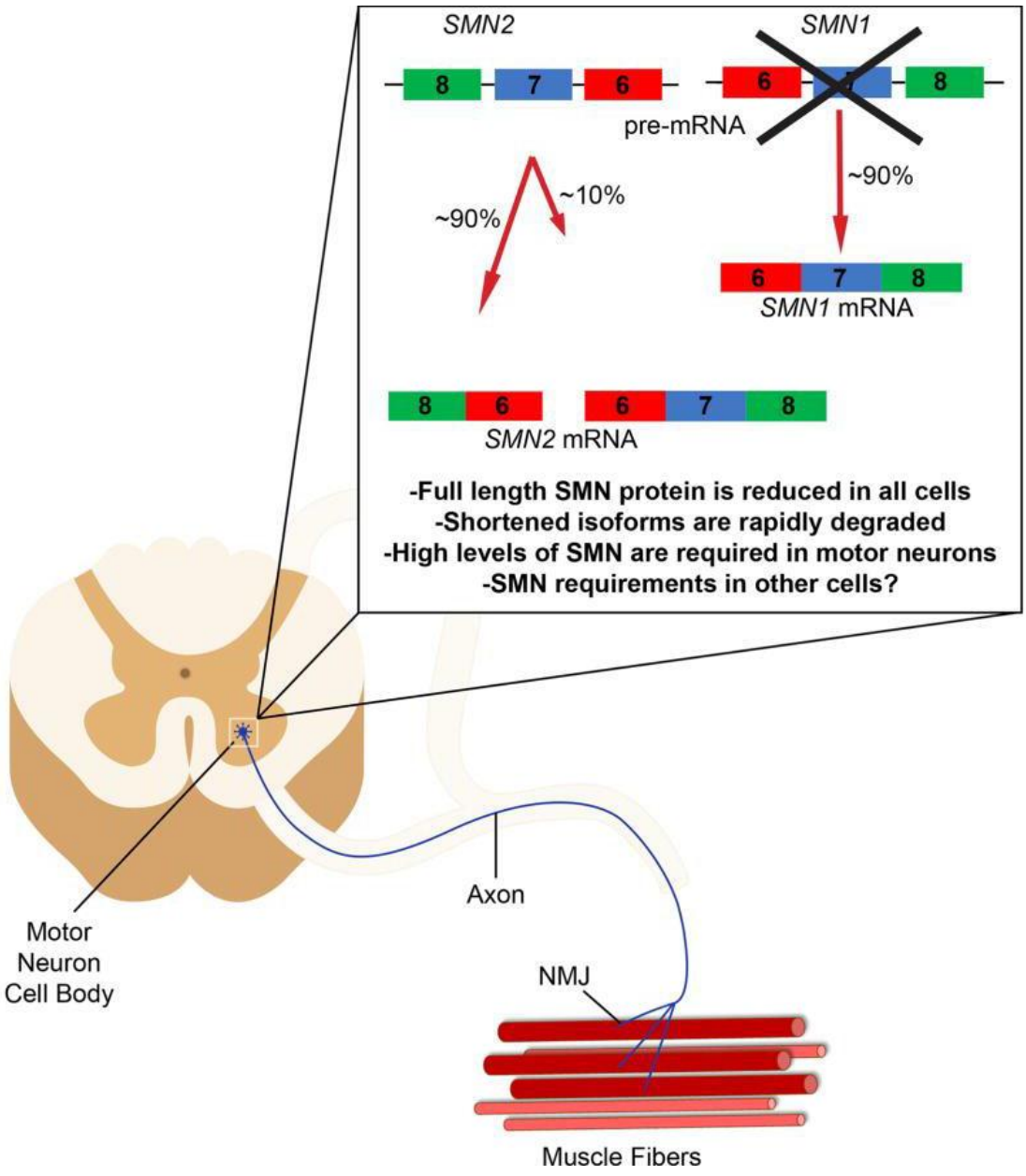
هناك حالات قليلة من الضمور العضلي الشوكي تحدث بسبب طفرات في مورثات أخرى غير مورثة SMN مثل مورثة DYNC1H1 الموجودة على الصبغي 14.

بروتين Survival Motor Neuron (SMN) [10]

يوجد هذا البروتين في مناطق مختلفة من الجسم مع مستويات عالية في الحبل الشوكي ، وهو جزء من مجموعة البروتينات الضرورية لحياة وعمل العصبونات المحركة في النخاع الشوكي والتي تنقل الإشارة من المراكز العصبية إلى العضلات الهيكلية .

85 – 90% من كمية البروتين الوظيفي تصنع من المورثة SMN1

أما البروتين الذي يصنع من مورثة SMN2 فله أشكال مختلفة تكون صغيرة الحجم غالباً وسريعة التخرب ،وهناك شكل واحد يسمى (isoform d) يكون ذا شكل ووظيفة جيدة وهذا الشكل من البروتين مشابه للبروتين المصنع من المورثة SMN1 ، ويشكل 10-15% من كمية بروتين SMN الوظيفي .



ماهي الطفرة بشكل عام:

هي تغير في سلسلة ال DNA سوف يتم نسخه إلى سلسلة ال RNA وبالتالي خطأ في إنتاج البروتين النهائي .

طفرة مورثة الSMN:

تم اكتشاف الطفرة في مورثة SMN1 الموجودة على الذراع الطويل للصبغي الخامس 5q في عام 1992. [10]

ولكي يظهر المرض يجب أن تتواجد الطفرة في كلا النسختين من المورثة ،نسخة من الأب ونسخة من الأم حيث أن كلا الوالدين حاملين للمرض .

أشكال طفرة SMN1:

أغلب أشكال الطفرة تكون عبارة عن حذف جزئي أو كامل للإكسون 7 أو للإكسون 8 أو للإكسون 7 و8 معاً .

وقد تكون الطفرة على شكل انقلاب في مورثة SMN1 إلى SMN2 (أي انقلاب النكليوتيد C في الإكسون 7 إلى T)

في حالات نادرة هناك طفرات نقطية تصيب بعض النكليوتيدات من مورثة SMN1 وتؤدي إلى إنتاج بروتين غير ثابت وغير وظيفي .

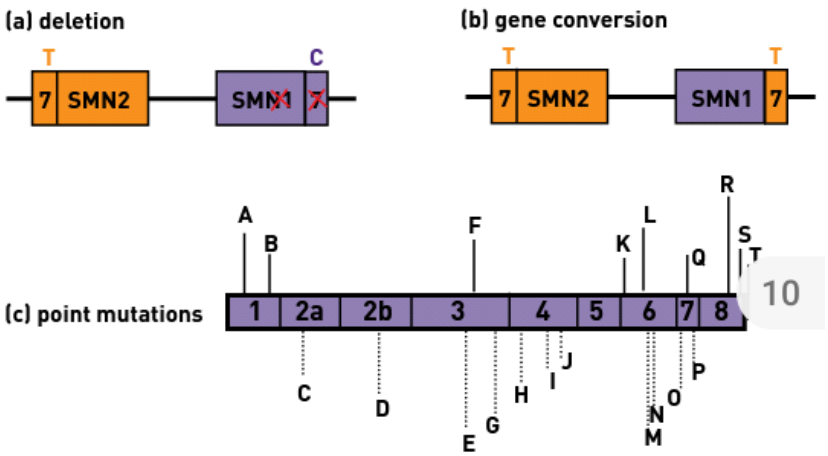


Figure 6. This figure illustrates the three types of *SMN1* mutations: deletions, gene conversion of *SMN1* to *SMN2*, and sing point mutations. (a) Xs indicate a deletion. A deletion removes part or all of the *SMN1* gene. (b) In the case of gene conversi the *SMN1* gene has been converted to an *SMN2*-like gene (indicated by the nucleotide change to T). These two types of mu (deletions and gene conversion events) are the most frequent types found in *SMN1*. About 95% of 5q-SMA patients have the of mutation, and these mutations are easily detected by the current diagnostic test for SMA as they both result in the loss o exon 7. (c) Point mutations can also be found in the *SMN1* gene, but at a much lower frequency than the other two types of Shown here are the locations of point mutations that have been found in the *SMN1* gene. They are labeled A through T. Ab 5q-SMA patients have a deletion or gene conversion mutation on one chromosome and a point mutation on the other chrc An individual with this combination of mutations (point mutation with either a deletion or conversion mutation) will not b as having SMA using the SMA diagnostic test as only one copy of the *SMN1* gene is gone. Rather, this person will look like using the quantitative carrier test, even though they are symptomic for SMA.

حوالي 95% من مرضى SMA متماثلي اللواقح سواء أكان حذف أو انقلاب في كلا النسختين من الصبغي الخامس .

و5% من المرضى أحادي اللواقح حيث يكون هناك حذف أو انقلاب في إحدى نسخ الصبغي الخامس وتوجد الطفرات النقطية في النسخة الأخرى من الصبغي .

بعض المصابين الذين يملكون طفرة SMN1 في كلا النسختين (متماثلي اللواقح) لديهم في الوقت نفسه أكثر من نسخة من مورثة SMN2 وهذه النسخ العديدة تنتج كمية من البروتين الوظيفي قد تخفف من شدة المرض .

التحاليل الوراثية (تحليل ال DNA) [10] [11]:

DNA هو مادة مورثية موجودة في كل خلية من الجسم . اختبارات التشخيص والحملة تجرى عادة على عينة صغيرة من الدم تستخدم لاستخلاص ال DNA.

بينما تجرى التحاليل الوراثية ماقبل الولادة على عينة من الزغابات الكوريونية أو خلايا السائل الأمينوسي .

طرق تحليل ال DNA:

- <u>التحليل الجزيئي أو (تحليل المورثة):</u> يدرس مورثات مفردة لتحديد التغييرات أو الطفرات التي تقود إلى الاضطراب الوراثي
- <u>PCR RFLP</u>: Restriction Fragment Length Polymorphism الاقتطاع الجزيئي متعدد الأشكال (وهي طريقة التحليل المستخدمة في تشخيص ال SMA).

- <u>التحليل الصبغي:</u> يدرس كل الصبغيات وذلك لكشف الاضطرابات الصبغية الكبيرة مثل الزيادة في عدد الصبغيات والتي تؤدي إلى المرض الوراثي.

- <u>تحاليل الكيمياء الحيوية:</u> تدرس كمية أوفعالية البروتينات حيث أن الخلل في كمية أو فعالية البروتين تدل على التغيرات في ال DNA التي أدت إلى الاضطراب الوراثي .

تجرى التحاليل والاستشارة الوراثية: [14]

1. لإثبات التشخيص في الحالات الفردية من المرض .

2. الأخوة والأقرباء للأطفال المصابين والذين يظهرون أعراض تقترح المرض.

3. الزوجان الحاملان للمرض لتشخيص الإصابة للطفل قبل الولادة وذلك عن طريق خزعة الزغابات الكوريونية (CVS) أو بزل السلى .

4. تشخيص حالات الحملة .

5. وجود علامات تقترح ال SMA عند إجراء إيكو روتيني للجنين أثناء مراقبة الحمل حتى وإن كان الحمل ليس عالي الخطورة .

الفرق بين تحليل السائل الأمينوسي وخزعة الزغابات :

تحليل السائل الأمينوسي:هو الطريقة الأشيع في التحليل ماقبل الولادة ، يجرى بعد الأسبوع 14 من الحمل . يتم إدخال إبرة دقيقة جداًضمن البطن وصولاً إلى الرحم وسحب كمية من السلئل الأمينوسي المحيط بالجنين ،يحتوي هذا السائل على خلايا جنينية تستخدم لتحضير ال DNA وكشف الاضطرابات الوراثية مثل SMA

نسبة خطر الإجهاض في بزل السلى هي 1:200 .

خزعة الزغابات الكوريونية : تجرى عادة خلال الأسبوع 10- 12من الحمل، يتم إدخال قثطرة عبر المهبل أو إبرة دقيقة جداً عبر البطن وذلك لأخذ خزعة من الزغابات الكوريونية التي ستشكل لاحقاً المشيمة .

تستخدم الخلايا في هذه الخزعة لتحضير ال DNA وكشف المرض الوراثي .

نسبة خطر الإجهاض 1:100.

حساسية تحليل الDNA في التشخيص : [21]

كلا النسختين من مورثة SMN1 لاتحوي الأكسون 7 أو (الأكسون 8 أو7 و8 معاً) عند أغلب مرضى ال 5q SMA

وبذلك يكون تحليل DNA معتمداً على وجود أو حذف النسختين من مورثة SMN1 ولأن 95% من المرضى متماثلي اللواقح سواء حذف النسختين من المورثة أو انقلاب SMN1 إلى SMN2 فإن حساسية التحليل هي 95% .

ويبقى 5% من مرضى 5q SMA لديهم حذف نسخة من المورثة وتحوي النسخة الأخرى طفرات نقطية نادرة لايمكن كشفها في هذه الطريقة من التحليل وبالتالي تكون النتيجة سلبية بالرغم من وجود المرض (سلبية كاذبة) ونسبتها 5% .

حساسية تحليل الDNA في اختبارات الحملة: [21]

في بعض الحالات يكون تفسير نتائج اختبارالحملة صعب نوعاً ما ، حيث يوجد 6% من الأطفال المصابين بال SMA (والذين لديهم حذف في كلا النسختين من مورثة SMN) يكون اختبار الحملة سلبياً لدى أهلهم ويعطي نتائج طبيعية في مورثة SMN، ممكن تفسير ذلك لسببين:

السبب الأول :أغلب الأشخاص يملكون نسختين من مورثة SMN وكل نسخة موجودة على صبغي، في حين أن 4% من الأشخاص يحملون النسختين من المورثة على نفس الصبغي وتكون غير موجودة على الصبغي الآخر (0,2) .

هؤلاء الأشخاص يبدون سلبية كاذبة في اختبار الحملة (لديهم نسختين من المورثة) بينما هم من حملة المرض .

السبب الثاني :في 2% من الأشخاص لايظهر حذف المورثة أثناء إجراء الاختبار وبالتالي يبدو أحد الأبوين فقط حاملاً للمرض .

لهذه الأسباب تكون حساسية اختبار الحملة 90% فقط .

أشكال non 5q SMA :

قد تحدث بعض الأمراض الوراثية التي تصيب العصبونات المحركة بسبب طفرات مورثية غير مورثة SMN ، وتسمى non 5q SMA أي أن الطفرات لاتقع على الدراع الطويل للصبغي الخامس .

يكون لدى المرضى ضعف عضلي باكر ولكن مع بعض التظاهرات المختلفة عن 5q SMA كالضعف في العضلات البعيدة أكثر من القريبة ،تصلب مفاصل باكر ، شلل في عضلة الحجاب الحاجز ، قصور تنفسي باكر وتنكس مخيخي .

بعض أمراض non 5q SMA يتم تشخيصها عبر تحليل ال DNA أيضاً ويبقى بعضها الآخر من الصعب تشخيصه لعدم تحديد الطفرة الخاصة به حتى الآن .

الجدول التالي رقم (2) يبين مجموعة من هده الأمراض : [10]

الاسم	نوع الوراثة
الضمور العضلي الشوكي والبصلي	مرتبطة بالجنس متنحية
الضمور العضلي الشوكي البعيد المرتبط بالجنس	مرتبطة بالجنس متنحية
الاعتلال العصبي المحرك البعيد مع شلل الحبال الصوتية	جسدية سائدة
اعوجاج المفاصل المتعدد الخلقي النمط العصبي	جسدية متنحية
الضمورالعضلي الشوكي البعيد النمط 5	جسدية سائدة
الضمور العضلي الشوكي مع الضائقة التنفسية	جسدية متنحية
الاعتلال العضلي الكتفي الشظوي	جسدية سائدة

المعالجة[7] [12]:

بعد تأكيد التشخيص يحتاج المرضى عادةً الى عناية خاصة ولابد أيضاً من مناقشة الأهل حول طبيعة المرض وتقديم الدعم لهم.

SMA1 مرض محدد للحياة غالباً وتكون المعالجة عبارة عن عناية ملطفة وداعمة من علاج فيزيائي وتغذية عبر الأنبوب وعناية صدرية وأحياناً تهوية آلية.

أضيف الSMA مؤخراً إلى قائمة الأمراض المطلوبة ضمن المسح الوليدي في الولايات المتحدة، وبذلك أصبح بالإمكان البدء بالمعالجة باكراً قبل تدهور المرض.

ومع المعالجة المستمرة استطاع بعض الأطفال المصابين اكتساب المهارات الأساسية كالجلوس والحبو والمشي وبشكل عام فقد انخفضت نسبة الاضطرابات التنفسية ومشاكل التغذية والقبولات المشفوية.

وبالرغم من ذلك فإن الإستجابة للمعالجة كانت متفاوتة جداً بين الأطفال.

الأدوية الحديثة:

Nusinersen[16] [15]

المعروف تجارياً ب Spinraza هو دواء صنعي يعمل على تحفيز مورثة SMN2 المشابهة ل SMN1 على إنتاج بروتين SMN الكامل والفعال.

وهو ليس بالدواء الشافي وإنما يخفف من ترقي المرض ويحسن وظيفة العضلات نسبياً.

طريقة الإعطاء: يعطى بالحقن القطني بجرعة 12 ملغ على عدة جرعات في الأسبوع 0،2،4،9 مع جرعة صيانة كل 4 أشهر.

العمر النصفي للدواء هو 19-25 أسبوع في السائل الدماغي الشوكي ويطرح في البول.

بدأ استخدام الدواء في عام 2016 في استراليا، من حسناته أنه يعطى للمرضى من عمر 30 يوم وحتى15 سنة.

أجريت دراسة على تأثير الدواء على 121 طفل حيث كانت التظاهرات الحركية المكتسبة لدى الأطفال المطبق عليهم هذا الدواء هي المعيار مثل القدرة على تثبيت الرأس، الركل، الجلوس، المص، الوقوف والمشي، وكانت النتائج:

22% من الاطفال اكتسبوا القدرة على تثبيت الرأس.

10% من الأطفال يقلب.

8% من الأطفال يجلس.

1% من الأطفال يقف.

التأثيرات الجانبية: الحرارة، الإمساك، الحساسية، إنتان الطرق التنفسية، السمية الكلوية، نقص الصفيحات واضطرابات التخثر.

بالإضافة إلى الارتكاسات المتعلقة بالحقن القطني كالصداع ،ألم الرقبة والإقياء .

Onasemnogene[[17] [18] [19]

المعروف تجارياً Zolgensma هو دواء بيولوجي يتألف من محفظة فيروس AAV9 والتي نزع منها DNA الفيروس الأصلي واستبدل بالمورثة SMN المعدلة .

طريقة الإعطاء : يعطى بالتسريب الوريدي ،كجرعة وحيدة ، بعد الإعطاء يقوم فيروس AAV9 بتوجيه مورثة SMN المعدلة إلى نواة الخلية حيث تبدأ هناك بالعمل في ترميز بروتين SMN .وبمأأن العصبونات المحركة توقفت عن التموت السريع فإن جرعة واحدة كانت كافية مدى الحياة .

بدأ انتاج الدواء في الولايات المتحدة من قبل شركة Avexis وطبق لأول مرة في آذار عام 2019 في الولايات المتحدة ، يطبق الدواء للأطفال تحت عمر السنتين فقط.

التأثيرات الجانبية :ارتفاع خمائر الكبد ،نقص الصفيحات بالإضافة إلى الإقياء .

القسم العملي

المقدمة:

يعتبر داء ويردنيغ هوفمان من الأمراض الوراثية ولكنه في الوقت نفسه ذو اختلاطات عديدة ونسبة وفيات عالية .

كان التشخيص في الماضي معتمداً على السريريات وعلى استقصاءات مختلفة منها خزعة العضلات ، تخطيط العضلات ، خمائر العضلات ....

إلى أن تم اكتشاف مورثة SMN على الصبغي الخامس وإصابتها بطفرة معينة تسبب هذا المرض وأصبح بالإمكان تشخيص المرض عبر تحليل ال DNA وكشف هذه الطفرة .

وحديثاً يتم الاعتماد على الطفرة ذاتها في إيجاد المعالجة المناسبة .

قمنا في دراستنا بدراسة نسبة إيجابية الطفرة في النمطين SMA1 و SMA2 ونوع الطفرة ومدى ارتباط المرض بالجنس والعرض الأشيع عند القبول .

أهداف البحث:

1 .التعريف بطفرة الSMN وأهمية كشفها في تأكيد تشخيص داء ويردنيغ هوفمان .

2. التعريف بالضمور العضلي الشوكي بشكل عام وداء ويردنيغ هوفمان بشكل خاص تظاهراته ، وراثته وعلاجه .

3 .أهمية تحليل ال DNA في التشخيص الباكر للمرض وفي كشف حالات الحملة للتخفيف من الإجراءات الراضة وغير الضرورية .

4. إلقاء الضوء على أهمية الطفرة في العلاجات الحديثة الواعدة (المعالجة الجينية).

تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة من النمط التراجعي

مكان وزمان البحث:

أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة الزمنية بين 2012/1/1 وحتى 2016/1/1.

مجموعة الدراسة:

شملت الدراسة جميع المرضى الذين شخص لهم SMA خلال الفترة المذكورة وفق المعايير التالية:

❖ معايير القبول:

1 - العمر أقل من سنة.

2 – تشخيص SMA بالتحاليل الوراثية أثناء قبوله في المشفى أو بعد التخرج ومراجعة النتائج.

❖ معايير الاستبعاد:

1 – الأطفال الأكبر من 12 شهر.

2 – الأطفال المشخصين سابقاً والذين راجعوا المشفى بأحد الاختلاطات.

3 – وفاة قبل تأكيد التشخيص .

4_الأطفال الذين لم يجر لهم تحليل DNA .

طريقة الدراسة:

تمت العودة إلى السجلات المؤرشفة في مشفى الأطفال للأطفال الذين تنطبق عليهم معايير القبول وراجعوا المشفى بأحد الأعراض أو الشكاوى التالية (انتانات صدرية متكررة – صعوبات تغذية – رخاوة) والتي تقترح تشخيص SMA.

وأُجري لهم استقصاءات عدة من ضمنها تحليل ال DNA

في دراستنا قسمنا الأطفال إلى مجموعتين حسب العمر (<6 اشهر - >6 اشهر).

وجمعنا البيانات المتعلقة بالأطفال (العمر ،الجنس ، العرض الأشيع عند القبول ،إيجابية الطفرة أو سلبيتها ونوعها في حال الإيجابية).

تحليل البيانات :

تمت جدولة المعطيات السريرية والمخبرية للمجموعتين .

وحساب النسب المئوية ورسم المخططات البيانية باستخدام برنامج Excel.

اعتمد البرنامج الاحصائي SPSS في تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

تم حساب P-Value للمقارنة بين المجموعتين ومعرفة المصداقية الإحصائية.

النتائج :

بلغ حجم عينة الدراسة التي استوفت معايير القبول (96) طفل حيث أجري لهؤلاء الأطفال تحليل ال DNA كشف الطفرة أثناء قبوله في المشفى ومنهم من تم تخريجه وراجع العيادة الوراثية بنتيجة التحليل .

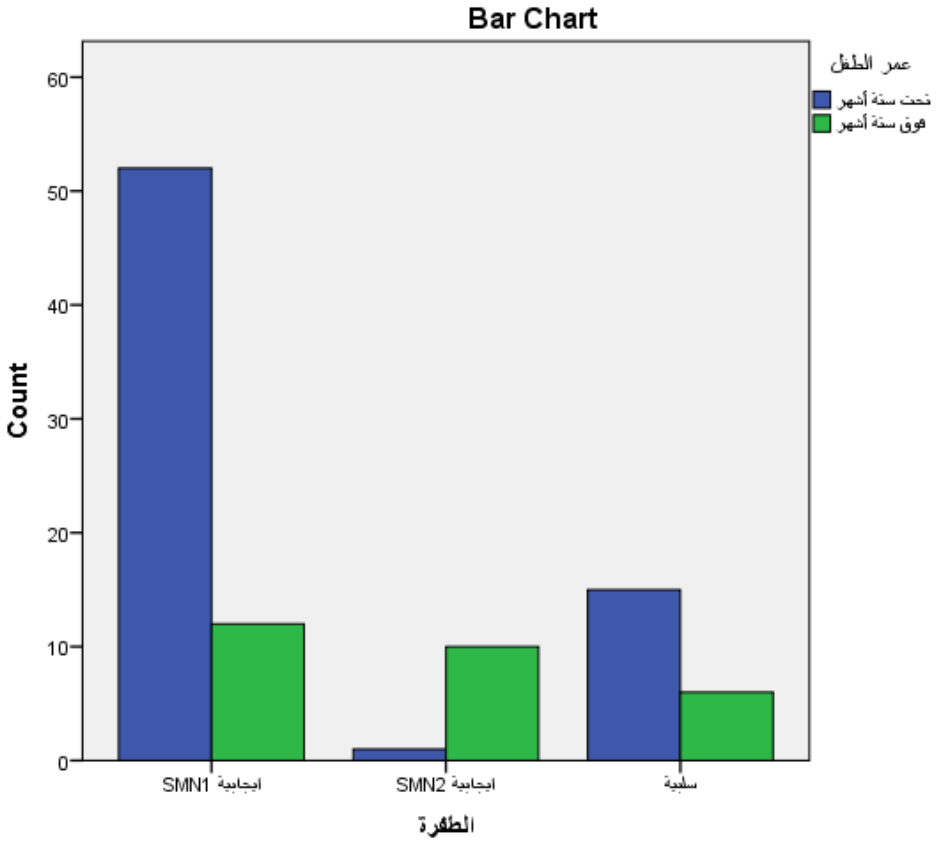
نسبة إيجابية الطفرة و نوعها :

كان تحليل الطفرة (سواء حذف في مورثة SMN1 أوSMN2) إيجابياً لدى 75 طفلاً (78%) ،ومن بين هؤلاء شخص SMA1 لدى 53 طفلاً (70،6%) وذلك اعتماداً على العمر أقل من ستة أشهر وعلى شدة الأعراض ، وكان منهم 52 طفلاً (حذف في SMN1) أي (98%) وطفلاً واحداً (SMN2) أي (1،8%)

SMA2 لدى 22 طفلاً (29،3%) كان منهم 12 طفلاً (SMN1) أي (54,5%) و10 أطفال (SMN2) أي (45,4%) .

الجدول (3) نوع المورثة حسب النمط:

النمط	المورثة	عدد الأطفال	النسبة
SMA1	SMN1	52	%98
	SMN2	1	%1,8
SMA2	SMN1	12	%54,5
	SMN2	10	%45,4



الجنس :

عدد الذكور في SMA1 39 طفلاً مقابل عدد الإناث 14طفلة

نسبة الذكور إلى الإناث هي 2,7 :1 في الSMA1 .

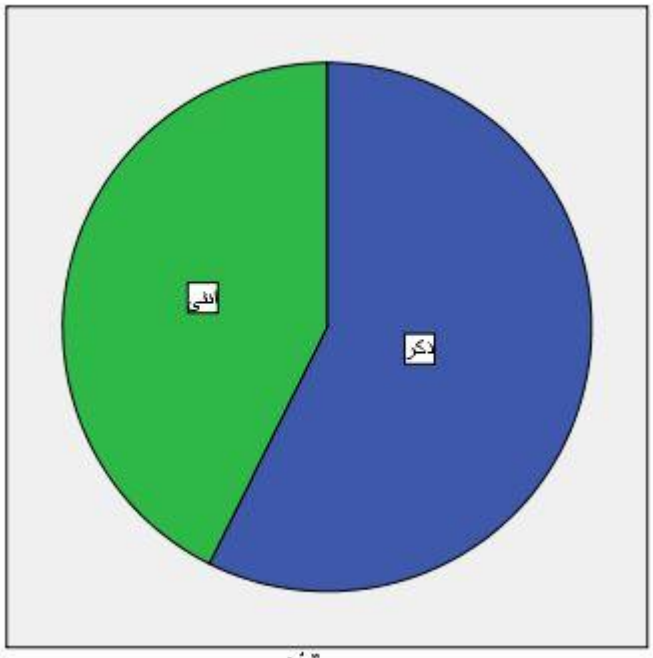
وعدد الذكور في SMA2 9 أطفال مقابل عدد الإناث 13طفلة

نسبة الذكور إلى الإناث1 :1,4 في الSMA2 .

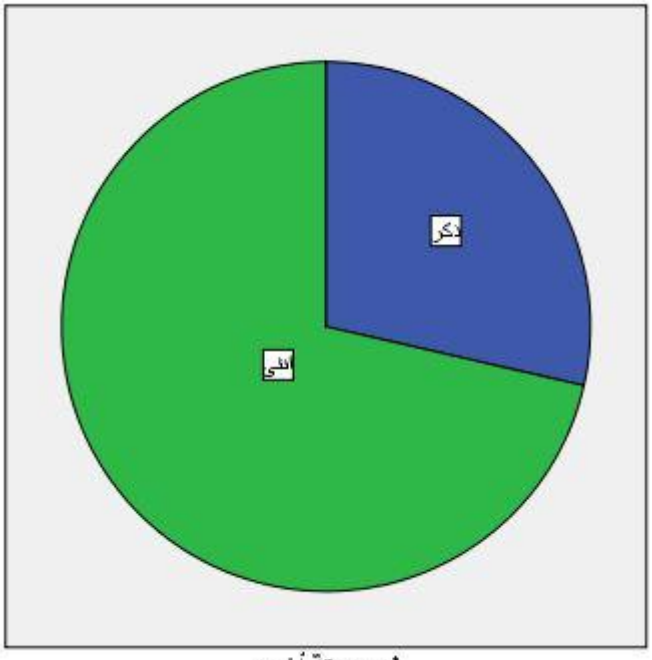
كانت قيمة ال P-valu>0,05 أي لايوجد أهمية إحصائية وبالتالي لايوجد ارتباط بين المرض والجنس .

الجدول (4) الجنس حسب النمط :

النمط	الجنس	عدد الأطفال	النسبة
SMA1	ذكور	39	%73,5
	إناث	14	%26,4
SMA2	ذكور	9	%40,9
	إناث	13	%59



تحت ستة أشهر



فوق ستة أشهر

العرض الأشيع :

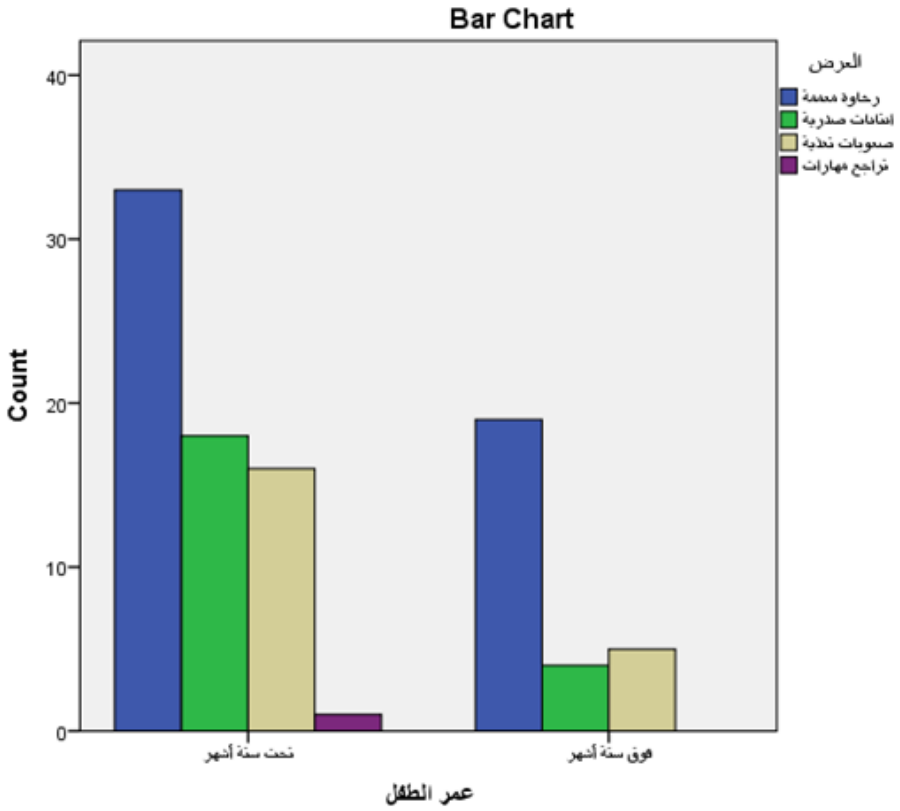
بالنسبة للشكوى والأعراض السريرية عند القبول فقد وجدنا بالاستجواب والفحص السريري رخاوة معممة لدى 26 طفل (49%) والانتانات الصدرية لدى 14طفلاً(26,4%) أما الشردقة وصعوبات التغذية فكانت موجودة عند13 طفلاً (24%) وذلك بالنسبة لداء ويردنيغ هوفمان .

في ال SMA2 الرخاوة هي الأشيع عند 14 طفلاً بنسبة (63,6%) تليها صعوبات التغذية عند 5 أطفال بنسبة (22,7%) ثم الانتانات الصدرية المتكررة عند 3 أطفال بنسبة(13,6%).

وبما أن قيمة 0,05<P-valu لايوجد أهمية إحصائية وبالتالي لايوجد ارتباط بين نمط المرض والعرض الأشيع .

الجدول (5) العرض الأشيع حسب النمط :

النمط	العرض	عدد الأطفال	النسبة
SMA1	رخاوة	26طفل	%49
	انتانات صدرية	14طفل	%26,4
	صعوبات تغذية	13 طفل	%24
SMA2	رخاوة	14طفل	%63,6
	انتانات صدرية	3طفل	%13,6
	صعوبات تغذية	5طفل	%22,7



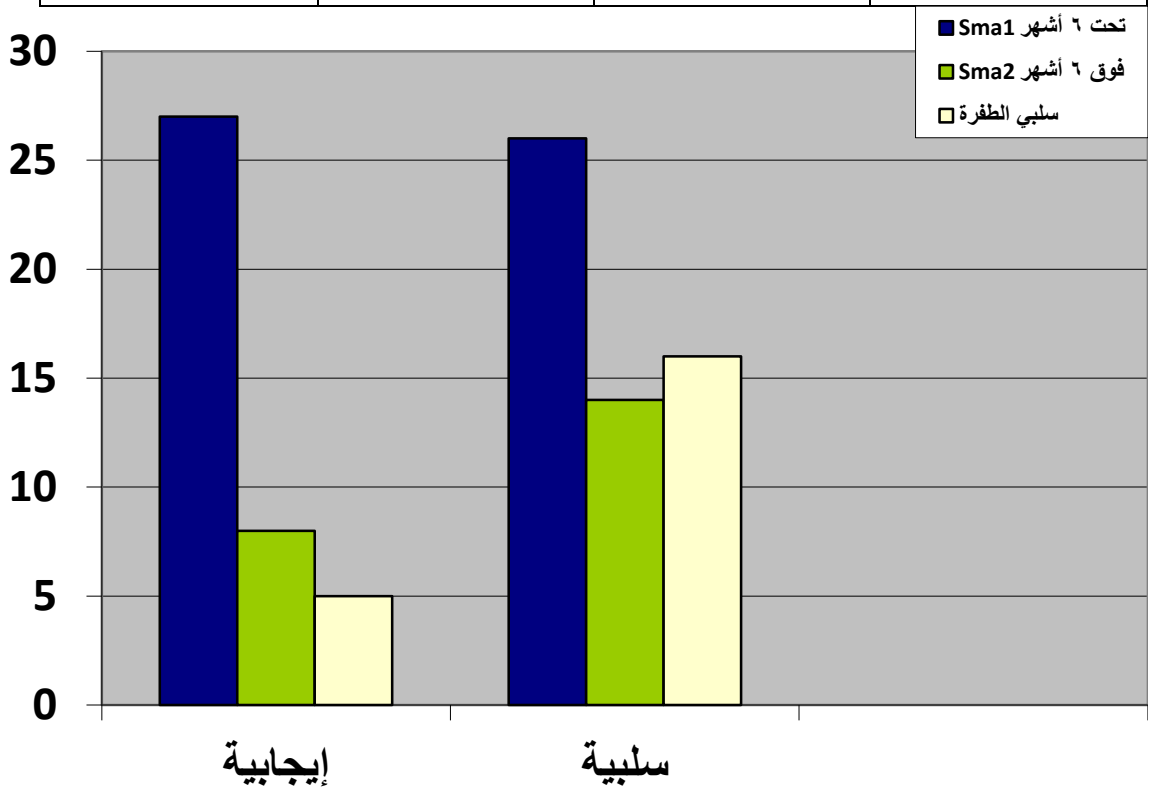
القصة العائلية:

بالاستجواب كانت القصة العائلية إيجابية بإصابة أخ أو أخت بداء ويردنيغ هوفمان لدى 27 طفلاً (50،9%)، وفي مرضى SMA2 لدى 8 من الاطفال (36،3%)، وكانت إيجابية لدى 5 أطفال ممن كانوا سلبيي الطفرة بالتحليل الوراثي (23،8%).

قيمة (P-VALUE<0.05) أي يوجد أهمية إحصائية وبالتالي يوجد إرتباط بين المرض والقصة العائلية.

الجدول (6) إيجابية القصة العائلية حسب النمط:

النمط	القصة العائلية	عدد الأطفال	النسبة
SMA1 تحت 6 أشهر	إيجابية	27	%50،9
	سلبية	26	%49
SMA2 فوق 6 أشهر	إيجابية	8	%36،3
	سلبية	14	%63،6
سلبي الطفرة	إيجابية	5	%23،8
	سلبية	16	%76،2



المقارنة مع خزعة العضلات:

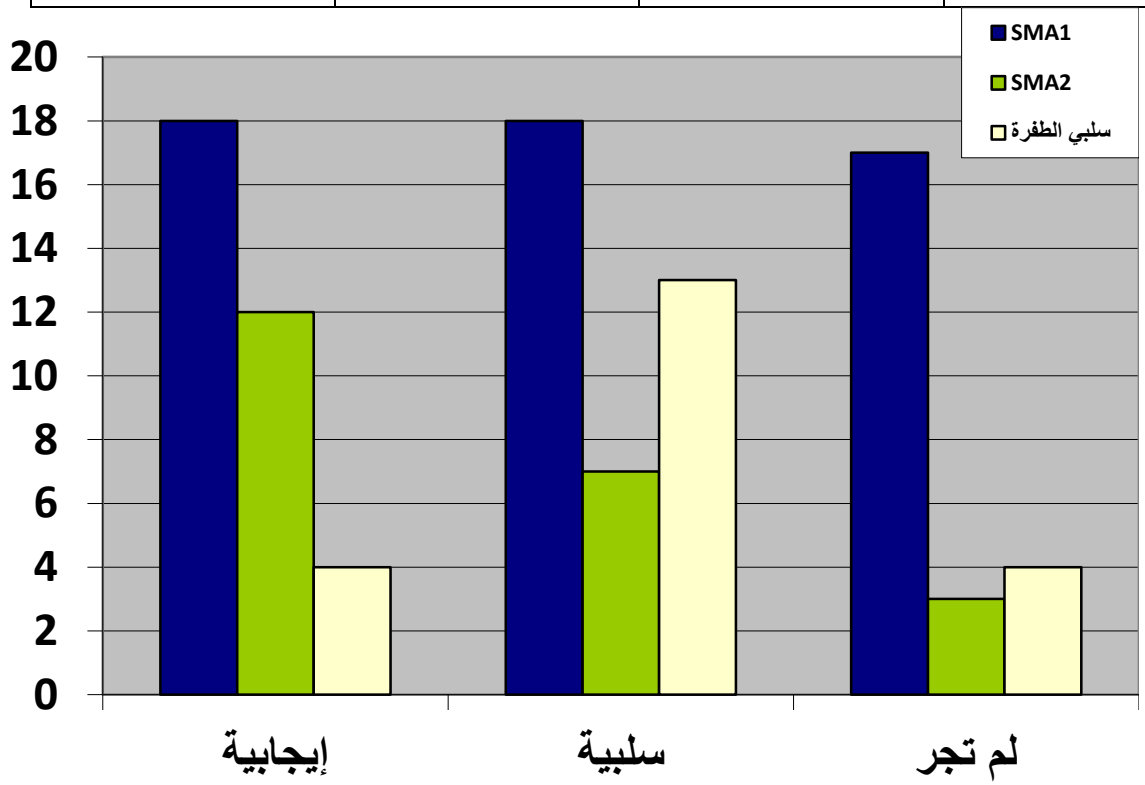
تم إجراء خزعة عضلات لـ 72 طفلاً من عينة الأطفال الذين أجريت عليهم الدراسة (وعددهم 96)

وكانت موجودات الخزعة إيجابية لدى 18 طفلاً (23%) من مرض SMA1 و12 طفلاً (54،5%) من مرض SMA2 و4 أطفال (19%) سلبيي الطفرة بالتحليل

الوراثي وبشكل عام فإن خزعة العضلات ذات موجودات إيجابية لدى 34 طفلاً من أصل 72 أي بنسبة (47،2%) بينما كانت نسبة إيجابية الطفرة (78%).

الجدول (7) مقارنة الطفرة مع خزعة العضلات:

النمط	خزعة العضلات	عدد الأطفال	النسبة
SMA1	إيجابية	18	%34
	سلبية	18	%34
	لم تجر	17	%32
SMA2	إيجابية	12	%54،5
	سلبية	7	%31،8
	لم تجر	3	%13،6
سلبي الطفرة	إيجابية	4	%19
	سلبية	13	%61،9
	لم تجر	4	%19



مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية:

الدراسة الهندية [22]:

وهي دراسة أجريت على 105 أطفال عام 2013خلال أربع سنوات من 2008 وحتى 2012 حيث أجري تحليل ال DNA للأطفال وكان إيجابيا لدى 65 طفلاً بنسبة 62% .

في هذه الدراسة تم دراسة نمط المرض ،نوع الطفرة SMN1 أو SMN2 وشكل الطفرة (نوع الإكسون المحذوف) ، نسبة إصابة الذكور والإناث والعرض الأشيع .

نمط المرض : 34طفلاً شخص لهم SMA1 (52,3%) و12 طفلاً SMA2 (18,5%)

نوع الطفرة : 34 طفلاً من مرضى داء ويردنيغ هوفمان كان لديهم حذف الإكسون 7و8 معاً من مورثة SMN1 لدى 83% وحذفSMN2 لدى 4,6% .

12طفلاً SMA2 لديهم حذف SMN1 لدى 100% وSMN2 0%

الجنس : نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1,5: 1 بالنسبة للنمط الأول (داء ويردنيغ هوفمان) دون دراسة الجنس في النمط الثاني .

العرض : كان العرض الأشيع هو نقص المقوية في النمطين 1و2

الجدول (7)مقارنة دراستنا مع الدراسة الهندية حسب نمط المرض :

النمط	SMA1 (< 6أشهر)	SMA2 (> 6أشهر)
دراستنا 96 (78%)	53 طفل 70.6%	22 طفل 29,3%
دراسة هندية 105 (62%)	34 طفل 52.3%	12 طفل 18.5%

الجدول (8) مقارنة دراستنا مع الدراسة الهندية حسب نوع الطفرة :

نوع الطفرة	SMN1	SMN2
دراستنا SMA1	%98	%1,8
دراسة هندية SMA1	%83	%4.6
دراستنا SMA2	%54,5	%45,4
دراسة هندية SMA2	%100	%0

الدراسة البرازيلية [23]**:**

أجريت عام 2012 على 100 طفل بإجراء تحليل DNA وكان إيجابياً لدى 58 طفلاً بنسبة (58%)

نمط المرض :شخص SMA1 عند 26طفل (46%) وSMA2 عند 16طفل 28% و14طفل 25% SMA3 .

نوع الطفرة :وجد حذف في الإكسون 7 أو 8 (والأشيع حذف الإكسون 7) من مورثة SMN1 لدى 23طفلاً (88,4%) وحذف في مورثة SMN2 لدى3 أطفال (11,5%) في مرضى SMA1 .

لم يتم دراسة الجنس أو الأعراض في هذه الدراسة .

الجدول (9) مقارنة دراستنا مع الدراسة البرازيلية حسب النمط :

النمط	SMA1	SMA2
دراستنا 96(78%)	53 طفل (70,6%)	22طفل (29,3%)
الدراسة البرازيلية 100(58%)	26طفل (46%)	16طفل (28%)

الجدول (10) مقارنة دراستنا مع الدراسة البرازيلية حسب نوع الطفرة :

نوع الطفرة	SMN1	SMN2
دراستنا	%98	%1,8
الدراسة البرازيلية	%88,4	%11,5

الدراسة السعودية [24]:

أجريت عام 1992 تم تشخيص داء ويرنيغ هوفمان لدى 25 طفلاً تحت عمر 6 أشهر خلال سنتين .

تم دراسة إصابة الذكور والإناث لدى هؤلاء المرضى ودراسة أشيع الأعراض .

الجنس : كانت نسبة الذكور إلى الإناث 3:2

العرض : نقص المقوية وعم القدرة على تثبيت الرأس (88%) ،الانتانات الصدرية (44%) وصعوبات التغذية (40%)

الجدول (11) مقارنة دراستنا مع الدراسة السعودية حسب الأعراض :

الأعراض	رخاوة	انتانات صدرية	صعوبات تغذية
دراستنا 53طفل SMA1	%49	%26,4	%24
دراسة سعودية 25 طفل SMA1	%88	%44	%40

الجدول (12) مقارنة دراستنا مع الدراسة الهندية والسعودية حسب الجنس :

الجنس	الذكور	الاناث
دراستنا	2,7	1
دراسة هندية	1.5	1
دراسة سعودية	2	3

المناقشة :

بمراجعة النتائج ومقارنتها مع الدراسات الأخرى وصلنا للنقاط التالية :

***الوبائيات:** في عينة الدراسة استطعنا تشخيص SMA عن طريق تحليل الDNA بنسبة 78% وكان داء ويردنيغ هوفمان هو الأشيع بنسبة 70,6% أما النمط الثاني SMA2 شخص بنسبة 29,3% . وهي نتيجة تتفق مع الدراسة الهندية والبرازيلية حيث كان SMA1 هو الأشيع .

* **نوع الطفرة:** حذف طفرة الSMN1 هو الأشيع في داء ويردنيغ هوفمان بنسبة 98% والأشيع أيضاً في النمط الثاني بنسبة أقل54,5% حيث وجدت طفرة ال SMN2 بنسبة 45% .

أما في الدراسة الهندية فكانت طفرة الSMN1 هي الأشيع في النمط الأول 83% وفي النمط الثاني 100% (طفرة SMN2 غير موجودة).

وفي الدراسة البرازيلية كانت طفرة ال SMN1 هي الأشيع 88,4% في النمط الأول.

* **الجنس :** في ال SMA1 إصابة الذكور أعلى من الإناث بنسبة 1:2,7 وهي أعلى بقليل من الدراسة الهندية 1:1,5 بينما تختلف مع الدراسة السعودية حيث كانت إصابة الإناث أعلى 3:2 للأطفال تحت 6 أشهر .

SMA2 في دراستنا إصابة الإناث كانت أعلى بنسبة 1,4:1 ولاتوجد مقارنة مع باقي الدراسات.

* **المظاهر السريرية عند القبول:** وجدنا في دراستنا أن الرخاوة المعممة هي أشيع التظاهرات في النمط الأول ثم الانتانات الصدرية تليها صعوبات التغذية والشردقة المتكررة في مرضى SMA1 .

في الدراسة الهندية كانت الرخاوة هي العرض الأشيع أيضاً.

في الدراسة السعودية كانت الرخاوة بنسبة 88% ثم الانتان الصدري 44% وأخيراً صعوبات التغذية 40% في النمط الأول .

SMA2 الرخاوة المعممة هي الأشيع ثم صعوبات التغذية تليها الانتانات الصدرية ولاتوجد مقارنة للأعراض الأشيع في النمط الثاني .

***القصة العائلية:** كانت ايجابية في دراستنا بنسبة 50،9% في مرضى الـ SMA1 وبنسبة 36،3% في مرضى SMA2 ووجدنا ارتباط بين المرض والقصة العائلية.

لايوجد دراسات مقارنة.

***المقارنة مع خزعة العضلات:** أجريت الخزعة لـ 72 طفلاً فقط من العينة المدروسة وكانت نسبة الإيجابية الإجمالية هي 47،2% ، بينما كانت نسبة إيجابية الطفرة 78% من أصل 96 طفلاً.

كانت خزعة العضلات إيجابية لدى 4 أطفال من أصل 17 طفلاً سلبيي الطفرة اي 23،5% (سلبية كاذبة للطفرة).

بينما كانت خزعة العضلات سلبية لدى 25 طفلاً من أصل 55 طفلاً إيجابيي الطفرة وذلك بعد استبعاد الأطفال الذين لم يجر لهم الخزعة (سلبية كاذبة للخزعة).

محددات الدراسة:

1. لم نتمكن من تحديد شكل طفرة SMN هل هوحدف الإكسون 7 أو 8 أو الاثنان معاً كما في الدراستين الهندية والبرازيلية وذلك غير متوفر في مخابرنا.
2. من الصعب تحديد حالات السلبية الكاذبة في تحليل الطفرة وهي الحالات التي تقترح سريرياً بشدة داء ويردنيغ هوفمان مع سلبية التحليل بسبب وجود الطفرات النقطية في المورثة SMN والتي لايمكن كشفها بنفس الطريقة أو في حالات نادرة إصابة مورثات أخرى.

الاستنتاجات:

كشفت دراستنا مايلي:

1. الضمور العضلي الشوكي النمط الأول أشيع عند الأطفال تحت عمر السنة من النمط الثاني .

2. في تحليل ال DNA كان الحذف في مورثة SMN1 هوالأشيع من مورثة SMN2 في النمطين الأول والثاني .

3. إصابة الذكور أعلى من الإناث تحت عمر 6 أشهر ،وتصبح إصابة الإناث هي الأعلى فوق عمر 6 أشهر ولاعلاقة للمرض بنمطيه الأول والثاني بالجنس .

4. أشيع التظاهرات السريرية للضمور العضلي الشوكي هي نقص المقوية والرخاوة المعممة ثم الانتانات الصدرية تليها الشردقة المتكررة وصعوبات التغذية وليس لها علاقة بنمط المرض .

5.هناك علاقة للمرض مع القصة العائلية.

6.تحليل الطفرة ذو إيجابية أعلى عند الأطفال الذين يشك سريرياً بإصابتهم بالمرض مقارنةً مع نتائج خزعة العضلات.

التوصيات:

1.وضع SMA في قائمة التشخيص التفريقي لكل طفل يراجع بشكوى رخاوة وعدم القدرة على تثبيت الرأس أو شردقة متكررة وانتانات صدرية .

2. إجراء تحليل DNA عند الشك بالمرض وعدم اللجوء إلى الاستقصاءات الراضة والمكلفة وذلك لتأكيد التشخيص الباكر وتوفير الوقت والجهد .

3. البدء بالمعالجة الباكرة كالمعالجة الداعمة قبل ظهور الاختلاطات الشديدة أو غير القابلة للتراجع .

4. تقديم الدعم للأهل عندما يشخص المرض لطفلهم وذلك بالتعريف المفصل عن المرض والعناية الخاصة التي يحتاجها طفلهم ، ووراثة المرض أي احتمالية إصابة طفل آخر .

5. التعريف بالأدوية الحديثة والبدء بها بشكل باكر لزيادة فرص الاستجابة Nusinersen ، Onasemnogene تحت عمر السنتين .

6. تقديم الاستشارة الوراثية لأقرباء المريض والذين لديهم أعراض تقترح الSMA.

7. إجراء تحليل DNA للجنين في حال إثبات حالة الحمل عند الأهل .

المراجع References :

[1]Spinal muscular atrophy -Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS PROGRAM. RETRIEVED 27 MAY 2019.

[2]Spinal muscular atrophy. NORD (National Organization for Rare Disorders).

[3]Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. American Society of Gene and Cell Therapy 19th Annual Meeting. 2007.

[4]Spinal muscular atrophy. Fact Sheet/National Institute of Neurological Disorders and Stroke/ NINDS.[19]

[5] Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. J Am Acad Orthop Surg. 2012 Jun. 20(6):393-401. [Medline].

[6]Spinal muscular atrophy. Genetics Home Reference.

[7]Rudnik-Sch?neborn S, Senderek J, Jen JC, Houge G, Seeman P, Puchmajerov? A, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations. Neurology. 2013 Jan 29. 80(5):438-46..

[8] EugenioMercuriab1Richard S.Finkelc1FrancescoMuntonidBrunhildeWirtheJacquelineMontesfMarionMaindElena S.MazzoneabMichaelVitalegBrianSnyderhSusanaQuijano-RoyijEnricoBertinikRebecca HurstDavislOscar H.MeyermAnita K.SimondsnMary K.SchrothoRobert J.GrahampJanberndKirschnerqSusan T.Iannacconer…AgnieszkaSzlagatys-Sidorkiewicz11

[9]Genetic and Molecular Biology ,35,4 suppl,955-959(2012) Copyright2012,Sociedade Brasileira de Genetica .

[10]Cure SMA -The Genetic of Spinal Muscular Atrophy .

[11]Eckart M, Guenther UP, Idkowiak J, Varon R, Grolle B, Boffi P, et al. The natural course of infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). Pediatrics. 2012 Jan. 129(1):e148-56. [Medline].

[12] Penttil? S, Jokela M, Hackman P, Maija Saukkonen A, Toivanen J, Udd B. Autosomal dominant late-onset spinal motor neuronopathy is linked to a new locus on chromosome 22q11.2-q13.2. Eur J Hum Genet. 2012 Nov. 20(11):1193-6. [Medline]. [Full Text].

[13]Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015 Feb. 51 (2):157-67. [Medline].

[14] Rudnik-Sch?neborn S, Arning L, Epplen JT, Zerres K. SETX gene mutation in a family diagnosed autosomal dominant

proximal spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2012 Mar. 22(3):258-62. [Medline].

[15] Spinraza (nusinersen) [package insert]. Cambridge, MA: Biogen Inc. 2016 December. Available at [Full T

[16]Fernandez-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, Watts CA, Auh S, Jeffries NO. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2011 Feb. 10(2):140-7.

[17]Novartis. AveXis data reinforce effectiveness of Zolgensma in treating spinal muscular atrophy (SMA) Type 1. 2019 Apr 16. Available at https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-data-reinforce-effectiveness-zolgensma-treating-spinal-muscular-atrophy-sma-type-1.

[18] FDA approves Innovative Gene Theraby to treat pediatriac patients with Spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality.

[19]Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatr Pulmonol. 2019 Feb. 54 (2):179-185. [Medline].

[20] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2. 377 (18):1713-1722. [Medline].

[21] Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfs EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012 Jan. 20(1):27-32.

.

[22]Indian Pediatr . 2013 Jun 8,50(6):591-3.Epub 2012 Nov 5

Clinical and molecular characterization of patients with gross hypotonia and impaired lower motor neuron function.

[23] . *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 955-959 (2012)
Copyright © 2012, Sociedade Brasileira de Genética. Printed in Brazil

[24] . Original Article Font size: Decrease font Enlarge font Werdnig Hoffman'S Disease (Spinal Muscular Atrophy Type I): A Clinical Study of 25 Saudi Nationals in Al-Khobar
Saad Al-Rajeh, MD; Olajide Bademosi, FRCP; Generoso G. Gascon, MD; David Stumpf, MD,Phd