



## (SMA type III) Kugelberg-Welander

بیماری SMA (Spinal Muscular Atrophy)، یک گروه از اختلالات ماهیچه ای-عصبی است که با تحلیل نورونهای حرکتی نخاع همراه بوده و سبب ضعف عضلانی می‌گردد.

SMA بیماری نورونهای حرکتی است. نورونها سلول های عصبی هستند که پیام ها رو دریافت می کنند و به بخش هایی از بدن می رسانند. نوروں های حرکتی مسئول رساندن پیام ها به ماهیچه های حرکتی هستند که در بیماری SMA بدلیل نبودن یک پروتئین اختصاصی و حیاتی تخریب می شوند.

SMA یک بیماری ماهیچه ای-عصبی (neuromuscular disease (NMD است. NMD ها اختلالاتی هستند که سیستم اعصاب محیطی را درگیر می کنند. سیستم اعصاب محیطی شامل تمام سیستم عصبی بجز مغز و نخاع (اعصاب مرکزی) می باشد که وظیفه آن رساندن یا فرستادن پیام ها از سیستم اعصاب مرکزی جهت کنترل عملکرد عضلات است.

این بیماری بعد از بیماری فیروز کیستیک شایعترین بیماری اتوزوم مغلوب و شایعترین بیماری تحلیل برنده عضلات بعد از بیماری دیستروفی عضلانی دوشن بشمار می آید. در این بیماری نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع و پایه مغز تحلیل رفته و فرد مبتلا در انجام بعضی حرکات ارادی دچار مشکل می شود. احتمال ناقل بودن افراد برای SMA، ۱ نفر از هر ۲۵ تا ۵۰ نفر در جمعیت های مختلف می باشد و میزان شیوع این بیماری یک نفر از هر ۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ تولد است.

مطالعات پیوستگی (linkage analysis) در خانواده هایی با سابقه SMA ، سبب شد تا محققان ناحیه ای روی بازوی بلند کروموزوم ۱۵ را به عنوان مسبب علائم بیماری SMA شناسایی کنند.

در سال ۱۹۹۲ تلاش های جهانی انجام شده به شناسایی ژن SMN منجر شد. ژن SMN برگرفته از عبارت survival of motor neurons ، کد کننده پروتئینی موسوم به پروتئین بقا نوروں های حرکتی است که نقش مهمی در عملکرد صحیح نوروں ها به عهده دارد و در صورت عدم حضور آن سلول های عصبی از بین می روند.



انواع SMA براساس الگوهای توارثی و ژن های دخیل در بیماری:

		SMA types	Inheritance	Gene/locuse	Location	Age of onset
Typical	SMN deficiency	SMA-I	AR	SMN1	5q11.2	< 6 m
		SMA-II	AR	SMN1	5q11.2	6-18 m
		SMA-III	AR	SMN1	5q11.2	>48 m
		SMA-IV	AR	SMN1	5q11.2	
Atypical	Non SMN deficiency	SMARD(DSMA1/DHMN 6)	AR	IGHMP2	11q13.3	1-6 m
		SMA2	XL	UBA1	Xp11.3	At birth
		SBMA(Kennedy disease)	XL	AR	Xq11.2	30-50 y
		HMN5	AD	glycil tRNA cyn.	7p15	12-36 y
		Congenital SMA	AD	TRPV4	12q24	At birth
		Mitochondrial SMA	Mitochondrial	COX	Mit.	At birth
		DSMA	AR	DNAJB2	2q35	Young adult
		SMA LED	AD	DYNC1H1	14q32	
		DSMA4	AR	PLEKHG5	1p36	At birth
		HMNVB	AD	REEP1	2P11.2	in the early twenties (3 to 50 years)
		DSMA2(DHMN-J)	AR	SIGMAR1	19p13.3	6 to 10 years
		) DHMN4(DSMA3	AR	DSMA3	11q13.3	0.3 to 20 years

**بیماری SMA با نقص SMN1 gene :**

در این فرم شایع از بیماری ، با الگوی توارثی اتوزومال مغلوب تحلیل پیشرونده عضلات پروکسیمال اتفاق می افتد که از لحاظ کلینیکی دارای چهار تیپ مختلف براساس سن شروع علائم و شدت بیماری می باشد. از تیپ یک (Werdnig-Hofilmann) که شدیدترین تیپ بیماری SMA محسوب می گردد با سن بروز از بدو تولد تا تیپ چهار شامل افرادی است که علایم کلینیکی را در سن بالای ۳۰ سال بروز می دهند.



بسیاری از علائم این بیماری بدلیل ضعف و تحلیل عضلات اتفاق می افتد که در برخی موارد دخالت های پزشکی نیاز می باشد.

تیپ سه ( **Kugelberg-Welander** ) : شکل خفیف تر بیماری است و به فرم نوجوانی شهرت دارد. در این بیماران سن شروع علائم کلینیکی از ۱۸ ماهگی تا ۱۲ الی ۱۵ سالگی می باشد. اگرچه در برخی از بیماران علائم بعد از یکسالگی شروع میشود اما اغلب تا نوجوانی فاقد علامتند. این مبتلایان به تنهایی قادر به راه رفتن حتی سالها پس از تشخیص بیماری می باشند اما دویدن، بلند شدن از زمین و بالا رفتن از پله با افزایش سن برایشان دشوار میگردد. در این افراد هیپرتروفی ماهیچه های ساق پا و رعشه دست ها نیز دیده می شود. طول عمر آنها می تواند شبیه به افراد نرمال باشد.



### نحوه توارث بیماری

افراد مبتلا به **typical SMA**، از هر یک از والدین خود یک الل موتانت را دریافت کرده اند. برای ابتلای فرزند به بیماری باید هر دو والد، ناقل ژن بیماری زا باشند که در این صورت شانس داشتن فرزند سالم در هر بارداری ۷۵٪ است. بنابراین خویشاوندان بیمار مبتلا به **SMA**، به ویژه بستگان درجه یک شانس زیادی برای ناقل بودن دارند و برای جلوگیری از تولد فرد مبتلا بایستی نوع موتاسیون در بیمار **SMA** مشخص شود و با توجه به اینکه درمان این بیماری مراحل اولیه خود را طی می کند و درمان قابل اعتمادی برای آن مشخص نشده است، تشخیص مولکولی قبل از تولد فرزندان مبتلا در خانواده هایی که قبلاً سابقه بروز بیماری داشته اند، موثر می باشد.



## نحوه تشخیص بیماری

تشخیص بیماری SMA در مرحله اول با معاینات بالینی توسط پزشک متخصص، انجام تست‌های فیزیکی، گرفتن نوارهای عصبی و الکترو میوگرام (EMG) و همچنین مطالعه سوابق خانوادگی انجام می‌گیرد. در نمونه بافتی عضلانی، تحلیل گروهی دیده می‌شود. جهت تشخیص نهایی این بیماری بررسی ژنتیکی با روش‌های مولکولی بر اساس پروب DNA برای SMA انجام می‌گیرد.

۱. D'Amico, A., et al., Spinal muscular atrophy. Orphanet journal of rare diseases, 2011. 6(1): p. 1
۲. Prior, T.W., Carrier screening for spinal muscular atrophy. Genetics in Medicine, 2008. 10(11): p. 840-842.
۳. Su, Y.-N., et al., Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005–2009: a prospective population-based cohort study. PloS one, 2011. 6(2): p. e17067.
۴. Pearn, J., Classification of spinal muscular atrophies. The Lancet, 1980. 315(8174): p. 919-922.
۵. Simic, G., Pathogenesis of proximal autosomal recessive spinal muscular atrophy. Acta neuropathologica, 2008. 116(3): p. 223-234.
۶. Russman, B.S., Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. Journal of child neurology, 2007. 22(8): p. 946-951.
۷. Al-Saman, A. and O. Mudhafar, Spinal muscular atrophy (SMA). Neurosciences, 2011. 16(3): p. 163-168.
۸. Lunn, M.R. and C.H. Wang, Spinal muscular atrophy. The Lancet, 2008. 371(9630): p. 2120-2133.
۹. Lefebvre, S., et al., Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell, 1995. 80(1): p. 155-165.