

## РЯДЪК СЛУЧАЙ НА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ: ПРЕНАТАЛЕН ТИП 0

Николета Табакова<sup>1,2</sup>, Диана Йорданова<sup>1,2</sup>, Снежина Цветкова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>СБАГАЛ „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – Варна

<sup>2</sup>Катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по медицина,  
Медицински университет – Варна

## A RARE CASE OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY: PRENATAL TYPE 0

Nikoleta Tabakova<sup>1,2</sup>, Diana Yordanova<sup>1,2</sup>, Snezhina Tzvetkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SHOGAT „Prof. Dr. Dimitar Stamatov“, Varna

<sup>2</sup>Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Спиналната мускулна атрофия е генетично заболяване, характеризиращо се с дегенерация на предните рога на гръбначния мозък, което води до мускулна атрофия и слабост. Спиналната мускулна атрофия е автозомно рецесивно заболяване в 95% от случаите. Причинява се от хомозиготна делеция или мутация в 5q13, отговорен ген за функцията на моторните неврони. Тежестта на спиналната мускулна атрофия е силно променлива и клиничните симптоми могат да бъдат класифицирани в четири основни типа въз основа на възрастта на поява. Има голямо възбуждение в медицинската общност, тъй като няколко терапевтични агенти са били наскоро одобрени за лечение на спиналната мускулна атрофия. Въпреки това техният дългосрочен ефект върху мускулната слабост не е напълно известен.

**Ключови думи:** спинална мускулна атрофия, тип 0, пренатален

### ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic disorder characterized by degeneration of the anterior horn cells leading to muscle atrophy and weakness. SMA is an autosomal recessive disorder in 95% of the cases. It is caused by homozygous deletion or mutation in the 5q13 survival of motor neuron gene. The severity of spinal muscular atrophy is highly variable, and the clinical features can be classified into four main types based on the age of onset. There is a great excitement in the field since some therapeutic agents have been recently approved for the treatment of spinal muscular atrophy. However, their long-term effect on muscle weakness is not completely known.

We present a case of the most severe prenatal type 0 of spinal muscular atrophy. The newborn was a homozygotic carrier of the mutation and survived only for 2 months after delivery.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, type 0, prenatal

## ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът спинална мускулна атрофия (СМА) се отнася до група от генетични заболявания, характеризиращи се с дегенерация на предните рога на гръбначния мозък, което води до мускулна атрофия и слабост. Спиналната мускулна атрофия е автозомно-рецесивно заболяване, което е резултат от хомозиготна делеция или мутация в 5q13 гена, отговорен за функцията на моторните неврони. В голямо мултиетническо проучване за тестване на производителността, генетични тестове за откриване на носители на СМА, общата носеща честота е един на 54 с честота 1 на 11 000 (1). Тежестта на СМА е силно променлива и клиничните симптоми могат да бъдат класифицирани в четири основни фенотипа въз основа на възрастта на поява и постигнатата максимална двигателна функция (2). Има голямо вълнение в медицинската общност, тъй като няколко терапевтични агенти са били наскоро одобрени за лечение на спиналната мускулна атрофия. Въпреки това техният дългосрочен ефект върху мускулната слабост не е напълно известен (3,4).

Известни са 4 клинични типа на СМА, като има правопрпорционална зависимост между началото на симптоматиката и тежестта на заболяването (5,6). Тип 1 е най-тежката форма на спинална мускулна атрофия. На нея се дължат 50-70% от случаите на заболяването в детска възраст. Симптомите на СМА тип 1 (болест на Werdnig-Hoffman) започват през първите месеци от живота на новородените (7). В изключително редките случаи, когато започва вътреутробно през последните месеци от бременността с дискретно намаляване на двигателната активност на плода, се означава също като пренатален тип 0. При пренаталния тип на СМА новородените най-често загиват през първите 6 месеца след раждането поради тежката дихателна и сърдечна недостатъчност (8,9). Децата с тип 2 на спиналната мускулна атрофия обикновено развиват мускулна слабост между 6-и и 18-и месец. Те не могат да стоят прави или да ходят без подкрепа, имат забавено моторно развитие, лошо наддаване на тегло, слаба кашлица, фин тремор на ръцете, контрактури на ставите и сколиоза. Тип 3 на спиналната мускулна атрофия (наречен болест на Kugelberg-Welander или младежки тип) е по-лека форма на спинална мускулна атрофия от типове 0, 1 или 2. Симптомите се появяват между ранното детство (на възраст над 1 година) и юношеството. Хората с тип 3 могат да стоят прави и да ходят без помощ, те обикновено губят тези способности по-късно в живота. Съществуват и други два вида спинална мускулна атрофия – тип 4 и тип Finkel, които се появяват в зряла възраст, обикновено след 30-годишна възраст. Тип Finkel се наследява автозомно-доминантно (10,11).

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на новородено със спинална мускулна атрофия, пренатален тип 0. Майката е 38-годишна първораждаща, без придружаващи заболявания, както и без данни за наследствени заболявания от нейна и от страна на бащата. Рисков фактор при майката е предхождащата лапароскопска миомектомия през 2018 г. Майката не е работила във вредна среда и не е злоупотребявала с алкохол и тютюнопушене през бременността. Бременността протича без усложнения. Извършен е пренатален неинвазивен ДНК тест за хромозомни аномалии в 12-а г.с., както и фетална морфология в 13-а и 18-а г.с. Впечатление правеше персистиращото седалищно предлежание на плода от 27-а г.с. до раждането. В 37 г.с. се осъществи цезарово сечение поради започнала родова дейност, предхождащата лапароскопска миомектомия и седалищното предлежание на плода. Екстракцията на плода от седалищно предлежание по Брахт по време на цезаровото сечение се отдаде лесно, но още при подхващане на седалището, плодът беше изразено хипотоничен (т.нар. floppy baby). Родил се момче с тегло 3120 г, ръст 50 см, АПГАР на 1-ва минута – 3, на 5-а минута – 4. След раждането не се установи ефективно спонтанно дишане, което наложи интубация и апаратна вентилация на новороденото, което беше с тежка генерализирана хипотония и изразени плътни отоци по цялото тяло, особено по длани и ходила (фиг. 1).



Фиг. 1. Новородено със спинална мускулна атрофия, пренатален тип 0, на апаратна вентилация и назогастрална сонда

Поставянето на диагноза се оказа предизвикателство и диагностичният алгоритъм започна със серия от лабораторни и инструментални изследвания. Ехокардиографията установи вродена сърдечна малформация – апикален междукамерен дефект. Ехографията на коремни органи, както и трансфонтанелната ехография бяха без отклонения. От лаб. изследвания леко се отчете несигнификантна хипербилирубинемия, а останалите изследвани показатели бяха в норма. Извърши се цитогенетичен анализ, който показва нормален кариотип 46, XY, без бройни и структурни хромозомни аберации. Интерес представляваше късното диагностициране на фрактура на диафизата на десен хумерус на седмия ден след раждането. Това се дължеше на факта, че новороденото не можеше да осъществява движения на крайниците и постпарталния генерализиран оток. Не стана ясно дали фрактурата е вследствие на мануалните манипулации по време на екстракцията на плода от седалищно предлежание или е възникнала спонтанно поради тежката мускулна атрофия. От неврологичния статус се установи тежка генерализирана мускулна хипотония, фасцикулации на езика, липса на спонтанни движения, много вяла мимика, липса на сукателен и други неонатални рефлексии. Диагнозата беше поставена след консулт с генетик и резултат от насочен за спинална мускулна атрофия ДНК тест. Установи се хомозиготно носителство на делеция на целия геномен регион в екзон 8 на Survival Motor Neuron (SMN)-1 гена на 5-а хромозома. Установи се и 1 брой копие на SMN-2 гена, което се свързва с по-тежко протичане. Установиха се и други две мутации с неясно значение в ITGA7 и SPEG гена. През целия болничен престой новороденото беше на механична вентилация, с атония, арефлексия, обилна саливация и завърши с exitus letalis на двумесечна възраст.

### ОБСЪЖДАНЕ

Спиналната мускулна атрофия е най-честото заболяване на спиналните моторни неврони и може да се манифестира по всяко време след раждането до зряла възраст. Прогнозата на заболяването е неблагоприятна и варира в зависимост от типа и началото на симптоматиката (12).

Спиналната мускулна атрофия води до тежка инвалидизация и влошава качеството на живот на пациентите. Терапията е основно поддържаща, а подходът към заболяването мултидисциплинарен. Целта е да се поддържа възможно най-дълго добър стандарт на живот в домашни условия и минимален брой хоспитализации (13).

Благодарение на напредъка на учените с разгадаването на патофизиологията на заболяването през последните години на фармацевтичния пазар в Европа и САЩ са одобрени за лечение на СМА три лекарствени препарата, на които се възлагат големи надежди за тяхната ефективност. Все още няма достатъчно данни от наблюдението на пациенти, лекувани с тези лекарства, за техния дългосрочен ефект и профила им на безопасност (14).

Нашият случай завърши с екзитус на новороденото два месеца след раждането, малко след поставяне на диагнозата СМА тип 0. Успехът в поставянето на диагнозата дава шанс на родителите за раждане на здраво дете, въпреки носителството и от двамата на мутантния ген, и то благодарение на напредъка на инвитро технологиите в съчетание с преимплантационна диагностика (15).

Благодарение на просперитета на съвременната медицина спиналната мускулна атрофия в бъдеще ще попадне в категорията на дефинитивно лечимите заболявания и ще даде тласък в лечението и на други наследствени заболявания с тежка прогноза и леталитет.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sugarman EA, 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;20(1):27–32. 1.
2. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26–28 June 1992, Bonn, Germany) *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5–6):423–428.
3. Arnold WD, Burghes AH. Spinal muscular atrophy: development and implementation of potential treatments. *Ann Neurol.* 2013;74(3):348–362.
4. Lorson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum Mol Genet.* 2010;19(R1):R111–R118.
5. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007;22(8):946–951.
6. Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17–19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(4):272–278.
7. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994;4(5–6):497–502.

8. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):49–51.
9. MacLeod MJ, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):65–72.
10. Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67–72.
11. Piepers S, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol.* 2008;255(9):1400–1404.
12. Bradley WG. In: *Neuromuscular diseases.* Swash M, Schwartz MS, editors. Springer Verlag; New York, NY: 1981. p. 726.
13. Gilgoff IS, Kahlstrom E, MacLaughlin E, Keens TG. Long-term ventilatory support in spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics.* 1989 Dec;115(6):904–909.
14. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>
15. Fallon L, Harton GL, Sisson ME, et al. Preimplantation genetic diagnosis for spinal muscular atrophy type I. *Neurology.* 1999 Sep 1;53(5):1087

**Адрес за кореспонденция:**

гл. ас. д-р Николета Георгиева Табакова  
Катедра „Акушерство и гинекология“  
Факултет по медицина  
Медицински университет – Варна  
ул. „Марин Дринов“ 55  
Варна, 9000  
e-mail: nikoletta8708@gmail.com