KAZUISTIKA

Spinálna muskulárna atrofia u novorodenca

Spinal muscular atrophy in newborn

Zuzana Kuderavá[1], Marek Kozár[1], Tomáš Jurko[1], Nina Lenhartová[2], Stanislava Suroviaková[3], Mirko Zibolen[1]

[1]Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

[2]Oddelenie lekárskej genetiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

[3]Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

SÚHRN

Kuderavá Z, Kozár M, Jurko T, Lenhartová N, Suroviaková S, Zibolen M. Spinálna muskulárna atrofia u novorodenca

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je autozómovo recesívne dedičné neurodegeneratívne ochorenie spôsobené mutáciou *SMN1* génu kódujúceho proteín, ktorý je nevyhnutný pre prežívanie motoneurónov predných rohov miechy a jadier mozgového kmeňa. Ochorenie vedie k progresívnej svalovej slabosti, atrofizácii kostrových svalov a respiračnej insuficiencii, pričom senzitívna citlivosť a kognitívne funkcie ostávajú zachované. Ochorenie je klasifikované na základe veku nástupu symptómov, najvyššieho dosiahnutého stupňa psychomotorického vývinu a predpokladanej dĺžky života. Diagnostickým štandardom je molekulovo-genetické vyšetrenie. V posledných rokoch bola do klinickej praxe zavedená kauzálna liečba zásadne modifikujúca ochorenie, vďaka ktorej sú pacienti s SMA schopní dosiahnuť vyššie motorické míľniky. V priebehu minulého roka bola v Českej republike a na Slovensku spustená pilotná štúdia novorodeneckého skríningu SMA, ktorým je možné zachytiť ochorenie ešte v asymptomatickom štádiu. Včasné rozpoznanie a zahájenie terapie vedie k signifikantnému zlepšeniu prognózy a kvality života pacientov. Kolektív autorov predkladá kazuistiku novorodenca preloženého na Neonatologickú kliniku Univerzitnej nemocnice v Martine, u ktorého bola diagnostikovaná najťažšia forma SMA typu 0 so symptómami prítomnými už od narodenia, s infaustnou prognózou.

Kľúčové slová: novorodenec, hypotonus, spinálna muskulárna atrofia, SMA typu 0

SUMMARY

Kuderavá Z, Kozár M, Jurko T, Lenhartová N, Suroviaková S, Zibolen M. Spinal muscular atrophy in newborn

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive inheritable neurodegenerative disease caused by mutation of the SMN1 gene encoding a protein essential for the survival of motoneurons of the anterior corners of the spinal cord and brainstem nuclei. The disease leads to progressive muscle weakness, skeletal muscle atrophy, and respiratory insufficiency, while sensory sensitivity and cognitive functions remain preserved. The disease is classified based on the age of onset of symptoms, the highest level of psychomotor development achieved, and expected life expectancy. The diagnostic standard is a molecular-genetic examination. In recent years, causal disease-modifying treatment has been introduced into clinical practice, thanks to which patients with SMA can reach higher motor milestones. A pilot study of neonatal screening for SMA was launched last year in Czech Republic and Slovakia, which can detect the disease in an asymptomatic stage. Early recognition and initiation of therapy leads to significant improvement of prognosis and quality of life in patients. The collective of authors presents a case report of a newborn transferred to the Neonatology Clinic of the University Hospital in Martin, who was diagnosed with the most severe form of SMA type 0 with symptoms present since birth, with an inauspicious prognosis.

Key words: newborn, hypotonus, spinal muscular atrophy, SMA type 0

Korešpondenčná adresa:
MUDr. Marek Kozár, PhD.
Neonatologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovensko
1marekkozar1@gmail.com

ÚVOD

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je závažné hereditárne neurodegeneratívne ochorenie spôsobené stratou buniek predných rohov miechy a jadier mozgového kmeňa s následnou stratou funkcie motoneurónov. Ochorenie vedie k progresívnej svalovej slabosti, hypotónii a atrofii kostrových

svalov.[1] V literatúre sa udáva incidencia SMA 1 : 10 000–11 000 živonarodených detí.[2,3]

Z genetického hľadiska ide o autozómovo recesívne ochorenie, ktoré je výsledkom poškodenia *SMN1* génu lokalizovaného na dlhom ramienku chromozómu 5. Tým dochádza k neadekvátnej produkcii proteínu nazývaného survival motor neuron (SMN), nevyhnutného pre prežívanie motorických neurónov.[1,3] SMN proteín je prítomný v každej bunke tela s najvyššou koncentráciou v mozgu, mieche a obličkách.[1]

Približne 95 % pacientov s SMA je nositeľom homozygotnej delécie exónu 7 v *SMN1* géne, zvyšných 5 % pacientov má heterozygotnú mutáciu, a to deléciu kombinovanú s bodovou mutáciou. Uvádza sa, že 1 z 50–200 ľudí je nositeľom mutácie génu *SMN1*.[1] Vo väčšine prípadov sú rodičia zdravými prenášačmi ochorenia, pričom každý rodič má jednu normálnu a jednu mutovanú kópiu génu. Len 2 % prípadov tvoria de novo mutácie.[1,2]

Variabilita ochorenia a jeho klinická prezentácia závisia od prítomnosti adjuvantného a takmer identického génu *SMN2*, ktorý dokáže čiastočne nahradiť funkciu poškodeného génu. Pri 10–15 % jeho transkriptov nedochádza k zostrihu (splicingu) exónu 7, čo umožňuje tvorbu plnohodnotného, funkčného SMN proteínu. Čím viac kópií tohto génu u pacienta existuje, tým miernejšie sú prejavy ochorenia.[1]

Tradičná klasifikácia SMA, ktorá vznikla v čase nedostupnosti kauzálnej terapie, rozlišuje jednotlivé typy SMA na základe veku nástupu symptómov, ich závažnosti, najvyššieho dosiahnutého stupňa psychomotorického vývinu a predpokladanej dĺžky života (tab. 1). Táto klasifikácia sa bude pravdepodobne meniť, pretože kauzálna liečba mení doposiaľ známe fenotypy ochorenia.

Spoločným znakom všetkých typov SMA je progredujúca svalová slabosť. Závažne denervované svaly môžu obsahovať niekoľko reziduálnych motorických jednotiek, ktoré sú sporadicky aktivované, čo sa v klinickom obraze prejaví napríklad ako fascikulácie jazyka alebo zášklby prstov.[4] Senzitívna citlivosť a kognitívne funkcie u pacientov s SMA ostávajú zachované. Okrem neurologickej symptomatiky sa u týchto pacientov vyskytujú srdcové arytmie, gastrointestinálne ťažkosti, abnormality glukózového metabolizmu a poruchy kostného metabolizmu. Celkový stav môže byť komplikovaný hypoventiláciou a respiračnou insuficienciou.[1,4,5]

KAZUISTIKA

Donosený eutrofický chlapec (pôrodná hmotnosť 3620 g) narodený spontánne záhlavím v ukončenom 39. gestačnom týždni v spádovej nemocnici. Jedná sa o dieťa z 2. nekomplikovanej gravidity, so starším zdravým súrodencom (sestra). Prenatálne bol ultrasonograficky popisovaný nuchálny edém a dominancia pravých oddielov srdca, inak bez iných zjavných vývojových chýb. Rast plodu bol proporčný, symetrický. Neinvazívny prenatálny genetický test z periférnej krvi (NIFTY – neinvazívny fetálny trisomy test) bol negatívny, amniocentéza nebola realizovaná pre nesúhlas rodičov. Pôrod dieťaťa bol nekomplikovaný, avšak bezprostredná popôrodná adaptácia bola významne zhoršená (Apgarovej skóre 2/5/5 bodov) s potrebou stabilizácie vitálnych funkcií na pôrodnej sále a následne s pretrvávajúcou potrebou neinvazívnej ventilačnej podpory formou CPAP s oxygenoterapiou do 45 %. Vo vstupnom vyšetrení acidobázickej rovnováhy (v prvej hodine života) bola zaznamenaná kombinovaná acidóza s významnejšou respiračnou zložkou. Vzhľadom na významnú poruchu popôrodnej adaptácie, pretrvávajúcu potrebu ventilačnej podpory (už bez oxygenoterapie) a výrazný hypotonus bol indikovaný preklad dieťaťa na naše pracovisko.

Pri príjme na Novorodeneckú kliniku UNM malo dieťa nasledovné neurologické príznaky: absencia spontánnej pohybovej aktivity – prítomné iba minimálne pohyby prstov na rukách, dominuje výrazný hypotonus celého tela, fascikulácie jazyka a výrazné slinenie, kašlací a dávivý reflex boli nevýbavné. Chlapček spontánne otváral oči a sledoval okolie, očné štrbiny boli symetrické, zrenice izokorické, fotoreakcia bilaterálne výbavná. Chrbtica bez defektu neurálnej trubice. Zo somatických príznakov boli prítomné pterygium colli, hypotrofické svaly predkolenia s výraznou hypertrichózou na lýtkach a incipientné kontraktúry lakťov a kolien. Pre rozvoj respiračnej insuficiencie pri nedostatočnej spontánnej dychovej aktivite vyžadoval umelú pľúcnu ventiláciu. Pre auskultačne zachytený systolický šelest a prenatálny USG nález realizovaná echokardiografia s nálezom defektu predsieňového septa s ľavo – pravým skratom, dieťa bolo počas hospitalizácie kardiálne kompenzované. Výživa bola zabezpečená parenterálne, s postupným zahájením kŕmenia gastrickou sondou. Z úst bolo pravidelne odsávané veľké množstvo slín pri poruche prehĺtania.

Na základe neurologického vyšetrenia bol stav hodnotený ako generalizovaný hypotonický syndróm s nevýbavnými šľachovookosticovými reflexami. Ultrasonografické vyšetrenie mozgu bolo bez jednoznačného patologického nálezu. Magnetická rezonancia mozgu a spinálneho kanála (v rozsahu po Th7) vylúčila transverzálnu léziu miechy, na mozgu bol popísaný hemoragický lem v okcipitálnych rohoch postranných komôr a lem degradačných produktov

Tab. 1: **Klasifikácia spinálnej muskulárnej atrofie[1,3]**

SMA	Vek nástupu symptómov	Dosiahnutý motorický míľnik	Predpokladaná dĺžka života	Kópie *SMN2* génu
typ 0	prenatálne / po narodení	neschopný samostatného sedu	novorodenecké obdobie	0–1
typ I	pred 6. mesiacom	neschopný samostatného sedu	menej ako 2 roky	2–3
typ II	6.–18. mesiac	schopný samostatného sedu, neschopný samostatnej chôdze	nad 2 roky	2–4
typ III	nad 18. mesiac	samostatný stoj a chôdza	normálna dĺžka života	3–4
typ IV	medzi 2.–3. dekádou	symptómy v dospelosti	normálna dĺžka života	nad 4

hemoglobínu pozdĺž falx cerebri dorzálne, pozdĺž tentoria a sinus rectus a okolo dorzálnej časti mozočka, parenchým bol bez hypoxicko-ischemických zmien. V laboratórnych vyšetreniach bola zaznamenaná mierna elevácia svalových enzýmov a amoniaku, ostatné parametre boli v medziach normy.

Vzhľadom na neurologický nález a výsledok MR vyšetrenia bolo vyjadrené podozrenie na spinálnu muskulárnu atrofiu (SMA). Cytogenetické vyšetrenie vylúčilo chromozómovú aberáciu. DNA analýzou génov *SMN1* a *SMN2* bola potvrdená SMA so závažným fenotypom (fetálna SMA typu 0) s homozygotnou deléciou exónu 7 a 8 génu *SMN1*, v genóme bola prítomná iba jedna kópia exónov 7 a 8 génu *SMN2*.

Za účelom škálovania ochorenia a zváženia terapeutických možností bolo dieťa preložené do Neuromuskulárneho centra v Banskej Bystrici. Elektromyografickým vyšetrením bola diagnostikovaná ťažká axonálna motorická lézia bez známok aktívne prebiehajúcej reinervácie. Po multidisciplinárnom konzíliu nebolo dieťa indikované na špecifickú liečbu spinálnej muskulárnej atrofie. Rodičia boli následne informovaní o infaustnej prognóze ochorenia. Súhlasili s paliatívnou starostlivosťou, ktorá bola ďalej realizovaná na Neonatologickej klinike UNM a po dosiahnutí 44. postkoncepčného týždňa na Klinike detskej anesteziológie a intenzívnej medicíny UNM, kde chlapček exitoval vo veku 2 mesiacov následkom opakovaných infektov, progredujúcej respiračnej insuficiencie a kardiálneho zlyhania.

U rodičov dieťaťa bola realizovaná DNA analýza, kde u otca aj matky je prítomná iba 1 kópia exónu 7 *SMN1* génu. U otca sú prítomné dve kópie *SMN2* génu, u matky jedna kópia *SMN2* génu.

DISKUSIA

Najzávažnejšími formami spinálnej muskulárnej atrofie sú typ 1 s nástupom symptómov pred 6. mesiacom života dieťaťa a fetálna SMA typu 0, kedy sú symptómy pozorované už tesne po narodení. SMA typu 0 je veľmi zriedkavá, incidencia sa uvádza menej ako 5 %.[1,4] Matky týchto detí často udávajú zníženú pohybovú aktivitu plodu počas 3. trimestra, čo poukazuje na fakt, že k ireverzibilným stratám motoneurónov dochádza už *in utero* alebo v skorom perinatálnom období.[6,7] U pacientov s SMA je popisovaný vyšší výskyt nuchálnej translucencie počas prenatálneho USG skríningu.[2,8]

Novorodenci s SMA majú nízku spontánnu pohybovú aktivitu končatín, často obmedzenú na prsty a palce. Dominuje hypotónia, pričom proximálne svaly sú viac postihnuté ako distálne, nohy sú viac postihnuté ako ruky. Šľachovookosticové reflexy bývajú nevýbavné.[3,9] U veľmi závažných prípadov sa novorodenec s SMA môže narodiť s artrogryposis multiplex congenita, kde sú končatiny deformované kongenitálnymi svalovými kontraktúrami. Mimické svaly sú relatívne zachované, preto tieto deti vyzerajú byť čulé a reagujúce na podnety z okolia. Slabosťou sú však postihnuté svaly jazyka a žuvacie svaly, oslabený je sací reflex. Kŕmenie novorodenca s SMA je tak sťažené pre poruchu sania a prehĺtania, čo spolu s gastroezofageálnou dysmotilitou a refluxom býva príčinou častých aspirácií.[2,8] Napriek zachovanej funkčnosti bránice, slabosť interkostálnych svalov vedie k respiračnej nedostatočnosti s častou potrebou ventilačnej podpory. Typický je zvonovitý tvar hrudníka. Niekoľko štúdií tiež ukázalo vyššiu incidenciu kardiologických malformácií u pacientov s SMA, a to hlavne štrukturálnych zmien s prevahou septálnych defektov a abnormalít výtokového traktu. Popisovaný je aj vyšší výskyt srdcových arytmií.[8,10]

Prognóza detí s SMA typu 0 je veľmi nepriaznivá s dĺžkou prežitia v priemere 1 mesiac. Príčinou smrti býva aspirácia, respiračné zlyhanie alebo infekcia. Deti s SMA typu 1, u ktorých sa ochorenie prezentuje pred 6. mesiacom života, sa zvyčajne dožívajú 1–2 rokov. Najčastejšou príčinou úmrtia býva taktiež respiračné zlyhanie.[2,11]

Diagnostika ochorenia sa opiera o anamnézu a klinický obraz, pričom zlatým štandardom je molekulovo-genetické vyšetrenie metódou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).[11,12] Vyšetrenie je zamerané na určenie počtu kópií exónov 7 *SMN1* a *SMN2* génu. Rozhodujúci pre diagnózu SMA je nález delécie oboch kópií exónu 7. U prenášačov sa zachytí iba 1 kópia exónu 7 *SMN1* génu (rodičia nášho pacienta). Ak je však prítomná iba 1 kópia a klinický nález je typický pre SMA, môže ísť o heterozygota s ďalším typom mutácie, preto je indikovaná sekvenčná analýza génu, ktorá je schopná odhaliť aj bodovú mutáciu.[3] K pomocným vyšetreniam patrí stanovenie sérových hladín kreatínkinázy (elevácia až do 5-násobku referenčnej hodnoty) a elektromyografia. Svalová biopsia je realizovaná len v ojedinelých prípadoch.[2,12]

Koncom minulého roka bola na Slovensku (pod záštitou Ministerstva zdravotníctva v spolupráci so Skríningovým centrom) spustená pilotná štúdia novorodeneckého skríningu SMA a ťažkej kombinovanej imunodeficiencie (SCID – severe combined immunodeficiency disease). U nášho pacienta bola však SMA diagnostikovaná ešte pred jej zahájením. Skríning SMA u novorodencov sa realizuje v rámci celoplošného metabolického skríningu pri odbere suchej kvapky krvi z päty dieťaťa (aktuálne bol na Slovensku ukončený v apríli tohto roku), a to genetickou metódou PCR. Skríning je schopný detegovať delécie exónov v *SMA1* géne, a teda zachytiť 95 % všetkých prípadov. Zvyšných 5 % pacientov s heterozygotnou mutáciou skríning nezachytí. Rovnako nedokáže určiť čas nástupu symptómov a typ SMA. Výhodou však ostáva skorá diagnostika ochorenia ešte v asymptomatickom štádiu a možnosť terapeuticky zasiahnuť už pri objavení sa prvých príznakov ochorenia.[13] Pri včasnom rozpoznaní ochorenia a včasnom zahájení terapie môžu pacienti dosiahnuť vývojové motorické míľniky, ktoré by bez liečby nedosiahli, čím sa výrazne zlepší kvalita ich života.[3,13]

Za posledné roky boli uvedené do praxe kauzálne liečivá zásadne modifikujúce ochorenie. Patria k nim nusinersen, onasemnogen abeparvovec a risdiplam (tab. 2). Aj keď sa ukázala ich bezpečnosť a účinnosť, ich dlhodobé benefity ostávajú otázne a vyžadujú si ďalšie štúdium. Dôležité je včasné zahájenie liečby. Naďalej sú snahy o optimalizáciu génovej terapie, skúmanie efektu kombinovanej terapie a vo fáze výskumu sú látky na zlepšenie funkcie svalovej hmoty (inhibítory myostatínu a FSTA – fast skeletal muscle troponin activator, teda rýchle troponínové aktivátory kostrových svalov).[3,12] Kľúčovou ostáva

Tab. 2: **Aktuálne dostupné možnosti liečby SMA**[3,12]

Účinná látka	Nusinersen	Onasemnogen abeparvovec	Risdiplam
Skupina	antisense oligonukleotid	génová terapia	terapia malými molekulami (small molecule therapy)
Mechanizmus účinku	modifikácia splicingu *SMN2* génu ↑ množstva funkčného SMN proteínu	exprimácia SMN proteínu	modifikácia splicingu *SMN2* génu ↑ množstva funkčného SMN proteínu
Spôsob podania	intratekálne 4 nasycovacie dávky, následne udržiavacia dávka každé 4 mesiace	intravenózne jednorázové podanie	per os 1× denne

podporná liečba s cieľom prevencie alebo liečby vzniknutých komplikácií SMA, a to predovšetkým podporná ventilačná liečba, dychová rehabilitácia a rehabilitácia s prevenciou vzniku kontraktúr. Pre bulbárnu slabosť a gastrointestinálnu dysmotilitu je potrebné sledovanie nutričného statusu. Dôležité je aj sledovanie denzity kostí a koncentrácie vitamínu D.[14,15]

Pri pacientoch s SMA typu 0, ktorí sú symptomatickí už pri narodení, zvažujeme benefit voči riziku liečby. Pacient prezentovaný v našej kazuistike, ktorý mal v čase prehodnocovania liečby dva týždne života, mal plne rozvinuté symptómy svedčiace pre rozsiahle nezvratné poškodenie motoneurónov a závažnú respiračnú insuficienciu vyžadujúcu nepretržitú umelú pľúcnu ventiláciu. Vzhľadom na nedostatok údajov o efekte liečby nusinersenom a onasemnogen abeparvovecom u symptomatických pacientov s SMA typu 0 nebola uňho táto liečba indikovaná.[7] Liečba risdiplamom je indikovaná až od veku 2 mesiacov, ktorý pacient dosiahol v deň úmrtia.

ZÁVER

Spinálna muskulárna atrofia je neurodegeneratívne ochorenie negatívne ovplyvňujúce funkciu motoneurónov. Najzávažnejší a zároveň aj najvzácnejší je SMA typu 0 s klinickou manifestáciou už v novorodeneckom období. Diagnostika sa opiera o typický klinický obraz a cielené genetické vyšetrenie. Novozavedený novorodenecký skríning SMA dokáže zachytiť väčšinu pacientov (95 %) ešte v asymptomatickom štádiu, čo výrazne zlepšuje vyhliadky a kvalitu života pacienta. V prípade potvrdenia diagnózy je dôležitá včasná kauzálna liečba, ktorá dokáže stabilizovať progresiu ochorenia a umožňuje dosiahnuť motorické míľniky, ktoré by pacient bez liečby nedosiahol. Dôležitá je tiež podporná terapia s multiodborovým prístupom. V predkladanej kazuistike sme odprezentovali chlapčeka s typickým klinickým obrazom spinálnej muskulárnej atrofie typu 0, u ktorého boli symptómy ochorenia prítomné už od narodenia, so skorým fatálnym koncom. |

LITERATÚRA

1. **Ross LF, Kwon JM.** Spinal muscular atrophy: past, present and future. NeoReviews 2019; 20(8): 437–451.
2. **Markowitz JA, Tinkle MB, Fischbeck KH.** Spinal muscular atrophy in neonate. JOGNN 2003; 33(1): 12–20.
3. **Nicolau S, Waldrop MA.** Spinal muscular atrophy. Semin Pediatr Neurol 2021; 37: 1–7.
4. **Arnold AS, Fischbeck KH.** Spinal muscular atrophy. In: Geschwind DH, et al. Handbook of Clinical Neurology. United States: Elsevier 2018: 591–601.
5. **Hamilton G, Gillingwater TH.** Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. Trends Mol Med 2013; 19(1): 40–50.
6. **Fidzianska A, Rafalowska J.** Motoneuron death in normal and spinal muscular atrophy-affected human fetuses. Acta Neuropathologica (Berlin) 2002; 104(4): 363–368.
7. **Glascock J, Sampson J, et al.** Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. J Neuromuscul Dis 2018; 5: 145–158.
8. **Grotto S, Cuisset JM, et al.** Type 0 spinal muscular atrophy: Further delineation of prenatal and postnatal features in 16 patients. J Neuromuscul Dis 2016; 29(4): 487–495.
9. **Čičová S, Oríšková E, et al.** Predčasne narodený novorodenec s hypotonickým syndrómom a kryptorchizmom. Čes-slov Pediat 2019; 74(5): 271–274.
10. **Wijngaarde CA, Blank AC.** Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 67.
11. **Balážová P, Kolníková M.** Spinálna muskulárna atrofia, diagnostické možnosti a liečba. Pediatr Prax 2019; 20(6): 239–242.
12. **Kolníková M, Viestová K, et al.** Spinálna muskulárna atrofia – prvé skúsenosti s liečbou nusinersenom na Slovensku. Neurol Praxi 2021; 22(2): 114–120.
13. **Knapková M, Okáľová K, et al.** Nové ochorenia vhodné na novorodenecký skríning na Slovensku. Pediatr Prax 2020; 21(2): 52–54.
14. **Mercuri E, Finkel RS, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1 Recommendation for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018; 28: 103–115.
15. **Finkel RS, Mercuri E, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2 Pulmonary and acute care, medications, supplements and immunization, other organ systems and ethics. Neuromuscul Disord 2018; 28: 197–207.