

## Artrogriposis multipleks konjenita varyantlı letal spinal musküler atrofi tip 0: Bir vaka takdimi

Pakize Elif Erkul<sup>1</sup>, Didem Armangil<sup>2</sup>, Gülen Eda Ütine<sup>3</sup>, Murat Yurdakök<sup>4</sup>

Sağlık Bakanlığı Çorum Devlet Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>3</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Erkul PE, Armangil D, Ütine GE, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Lethal spinal muscular atrophy type 0 variant with arthrogryposis multiplex congenita: a case report. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 213-215.

Spinal muscular atrophy (SMA) is the most common cause of neurogenic hypotony in early infancy. The disease consists of four forms: type 0, type 1, type 2, and type 3, according to the age of onset, clinic severity and prognosis. SMA type 0 is the rarest and the most fatal type of the disease. SMA causes profound hypotony, severe weakness and often fatal restrictive pulmonary disease. The most common selective features of SMA type 0 are reduced fetal movements, severe weakness including of respiratory muscles and hypotony at birth, and fatal prognosis. To emphasize the importance of the distinctive diagnosis of the hypotonic newborn with respiratory distress, we present a rare SMA type 0 case with fetal hypokinesia, severe weakness including respiratory muscles requiring ventilator support at birth, arthrogryposis multiplex congenita (AMC), and deletions on exons 7 and 8 on Survival of Motor Neuron gene (SMN1).

*Key words: spinal muscular atrophy, arthrogryposis multiplex congenita.*

**ÖZET:** Spinal müsküler atrofi (SMA), erken bebeklik dönemindeki en sık nörojenik hipotoni şeklidir. Hastalığın başlangıç yaşı, klinik şiddeti ve prognozu farklı olan tip 0, tip 1, tip 2 ve tip 3 olarak sınıflandırılan dört ayrı tipi vardır. En seyrek görülen ve ağır tipi SMA tip 0'dır. SMA belirgin hipotoni, ağır güçsüzlük ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan restriktif akciğer hastalığı ile gider. SMA tip 0'ı diğer tiplerden ayıran en önemli özellik, intrauterin dönemde fetal hareketlerin azalması, doğumda solunum kaslarını da içine alan şiddetli güçsüzlük ve hipotoni ve fatal seyirli olmasıdır. Bu yazıda fetal hipokinezi, yenidoğan döneminde ventilatör desteğini gerektirecek şiddette solunum kaslarını da içine alan şiddetli güçsüzlük artrogriposis multipleks konjenitanın da eşlik ettiği, Survival of Motor Neuron (SMN1) geninde ekzon 7 ve 8 delesyonu saptanan hasta, seyrek görülen bir SMA tip 0 vakası olması ve yenidoğan döneminde hipotoni ve solunum güçlüğü olan yenidoğanlarda SMA'nın ayırıcı tanıda önemini vurgulamak için sunulmuştur.

*Anahtar kelimeler: spinal müsküler atrofi, artrogriposis multipleks konjenita.*

Dünyada çocuk ölümüne yol açan genetik nedenli hastalıklar arasında en sık rastlanılanlardan biri, otozomal resesif geçiş gösteren spinal musküler atrofidir (SMA). SMA daha önceki yıllarda klinik özellik ve başlangıç yaşına göre üç alt tipe ayrılırken, Dubowitz<sup>1</sup> şiddetli SMA tip 1 olarak sınıflandırılan vakaları SMA tip 0 olarak tanımlamıştır. SMA tip 0 klinik olarak, doğumdan sonra alt ekstremitelerde

üst ekstremitelerden daha fazla görülen ve proksimal ekstremitede distalden daha fazla etkilenen simetrik ağır kas güçsüzlüğü ve flaksidite ile karakterizedir. Hastalar sıklıkla doğumda resüsitasyona ve ventilatör desteğine gereksinim duyarlar<sup>1-4</sup>. SMA beşinci kromozomun uzun kolunda yer alan SMN (survival of motor neuron) gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır<sup>1-5</sup>. Bu yazıda prenatal

dönemde başlayan, yenidoğan döneminde ağır hipotoni ve solunum kaslarını da içine alan ağır güçsüzlükle ölümcül giden, şiddetli artrogriposis multipleks konjenita (AMC) birlikteliğinin de olduğu ve survival of motor neuron (SMN) geninde ekzon 7 ve 8 delesyonu saptanan bir SMA tip 0 vakası seyrek görülmesi nedeniyle sunulmaktadır.

### Vaka Takdimi

Yirmibir yaşındaki annenin birinci gebeliğinden oligohidramniyoz ve postmatüriteye gidiş (41 hafta üç gün) nedeni ile sezaryenle doğurtulan erkek hastanın doğumunda siyanozu, ileri derecede hipotonisi ve bradikardisi vardı. Birinci ve beşinci dakikada Apgar skorları sırasıyla bir ve üçtü. Spontan solunumunun olmaması üzerine entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Öyküsünden, anne ile baba arasında akrabalık olmadığı, annenin gebelik sırasında düzenli izleminin yapılmadığı, ancak gebeliğinin sekizinci ayından itibaren fetal hareketlerini az hissettiği öğrenildi. Ailede benzer hastalık yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3000 gr, boyu 50 cm, baş çevresi 35 cm, vücut sıcaklığı 35.3 °C (aksiller), kan basıncı 40/27 mmHg idi. Bilinci açık, yüzünde etrafla ilgili bir ifade, dilde fasikülasyonlar, yutma kaslarında zayıflığa bağlı aşırı sekresyon, belirgin generalize hipotoni ve güçsüzlük vardı. Spontan solunumu çok yüzeysel ve yetersizdi, ancak göz hareketleri normaldi, pektus karinatum vardı. El ve ayak parmaklarında, dizlerde, dirseklerde ve kalça eklemünde şiddetli fleksiyon kontraktürleri saptandı. Derin tendon refleksi ve yenidoğan refleksi alınamadı. Radyolojik incelemesinde akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Hasta entübe, ventilatörde izlendi. Yatışının üçüncü günü hiponatremi ve prerenal böbrek yetmezliği gelişti. Önce total parenteral sıvıyla beslenen hastaya daha sonra orogastrik tüp ile anne sütü verildi. Hasta yatışının 14. günü AMC ve SMA tip 0 ön tanısı ile ileri inceleme ve tedavi için Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne gönderildi.

Hastaneye entübe olarak getirilen hasta on günlük izleminde ventilatörden hiç ayrılmadı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 17.8 gr/dl, hematokrit %46.4, trombosit sayısı 222 000/mm<sup>3</sup>, lökosit sayısı 11200/mm<sup>3</sup>, BUN 90 mg/dl, serum glukoz

64 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, ürik asit 13.5 mg/dl, fosfor 5.2 mg/dl, kalsiyum 8.6 mg/dl, SGOT 114 U/L, SGPT 155 U/L, total bilirübin 14 mg/dl, direkt bilirübin 0.56 mg/dl, total protein 4.4 gr/dl, albümin 3 gr/dl, kreatinin fosfokinaz 62 U/L bulundu.

Ekokardiyografisinde geniş ASD ve aortik istmus anomalisi saptandı, dijitalize edilerek furosemid tedavisi başlandı. Sepsis nedeniyle antibiyotik tedavisi aldı. SMA tanısını desteklemek için SMN gen analizi yapılan hasta 24 günlükken solunum yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Moleküler genetik yöntemlerle SMN geni 7. ve 8. ekzonları amplifiye edildikten sonra PCR ürünleri restriksiyon enzimleriyle kesilerek agaroz jelde değerlendirildi<sup>6</sup>. Hastamızda SMN1 geni 7. ve 8. ekzonlarında homozigot delesyonlar saptanarak aileye genetik danışma verildi.

### Tartışma

SMA, spinal kordun ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu ile giden, otozomal resesif geçiş gösteren, en sık görülen nörodegeneratif hastalıktır. Batı toplumlarında 1/6000-1/10000 oranında görülebilen hastalığın taşıyıcı sıklığı 1/40-1/80 arasında değişmektedir<sup>7</sup>. SMA'nın otozomal dominant ve X'e bağlı geçiş gösteren tipleri de tanımlanmıştır<sup>8</sup>. SMA tip 1 olarak sınıflandırılan hastaların üçte biri prenatal başlangıçlı, erken yenidoğan döneminde ölen, Dubowitz<sup>1</sup> tarafından SMA tip 0 olarak tanımlanmış vakalardır. SMA tip 0 tanısı alan hastalarda yenidoğan döneminde asfiksi, generalize güçsüzlük gözlenir ve çoğu resüsitasyon ve ventilasyon desteğine gereksinim duyarlar. Bulber kaslar, zayıf ağlamaya, emmeye ve yutmaya, sekresyonların birikmesine ve aspirasyona neden olacak kadar güçsüzdür, sıklıkla dilde fasikülasyonlar vardır<sup>1-4</sup>. Üst kranial sinirler korunur ve göz hareketleri normaldir, ancak fasiyal güçsüzlük ve eksternal oftalmopleji olan vakalar da bildirilmiştir<sup>1,3,9</sup>. Hastamız da fetal hareketlerin azlığı, doğumda solunum kaslarını da içine alan ağır kas güçsüzlüğü, hipotoni ve dilde fasikülasyon bulgularıyla fatal gidiş gösteren bir SMA tip 0 vakasıdır. Fetal hareketlerde azalma ve şiddetli AMC'nin bulunması hastalığın intrauterin dönemde başladığını düşündürmektedir. Hastamızda diğer sunulan SMA tip 0 vakaları gibi ağır güçsüzlük ve hipotoni vardı, ancak bazı yayınlarda bildirilen fasiyal güçsüzlük ve eksternal oftalmopleji gözlenmedi<sup>3,9</sup>.

SMA klinik ve genetik olarak heterojen gruptaki hastalıklardandır. Hastalığın duyu bozuklukları, işitme kaybı, serebellar hipoplazi, konjenital kalp defektleri, AMC ile ve doğumda kemik kırıkları ile giden atipik şekilleri de bildirilmiştir<sup>10-13</sup>. Bürglen ve arkadaşları<sup>5</sup> nörojenik kaynaklı AMC'nin genetik olarak heterojen olduğunu ve SMA'ya allelik gösteren bir subgrub olabileceğini ileri sürmüştür. Hastamızda da el ve ayak parmakları, dizler, dirsekler ve kalça eklemine şiddetli fleksiyon kontraktürleri vardı. AMC fetal hareketlerin azalmasına bağlı multiple eklem kontraktürleri ile karakterize doğumda bulunan semptom kompleksidir<sup>2,10,11</sup>. AMC'nin SMA tip 0 ile birlikteliği nörojenik AMC olarak tanımlanmış ve ağır gidiş gösteren SMA-AMC birlikteliği gözlenen vakalar yayınlanmıştır<sup>14-17</sup>. Her ne kadar SMA'lı yenidoğanlarda intrauterin hipotoni çok sık görülse de AMC, klasik şiddetli SMA'da sık görülmez, ancak bazı eklemlerde minör kontraktürler daha sık gözlenir<sup>1</sup>.

SMN geninin baz dizileri birbirine benzer olan SMN1 ve SMN2 olarak adlandırılan iki kopyası vardır. Hastaların %95'inde SMN1 geninin 7. ve 8. ekzonlarında homozigot delesyonlar görülmektedir. Bu delesyonlar hastalığa neden olur.

Yenidoğan döneminde ağır güçsüzlük, hipotoni ve solunum yetmezliği olan hastalarda SMA tip 0 ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken bir hastalıktır. AMC'li yenidoğanların ayırıcı tanısında da nörojenik AMC nedeni olarak SMA tip 0 akla getirilmelidir. Hipotoni, solunum kaslarını da içine alan ağır güçsüzlük olan yenidoğanlarda iyi bir antenatal ve postnatal öykünün alınması, fizik muayene bulguları ve moleküler çalışma ile birlikte seyrek görülen SMA'ların tanınmasını ve ailelerine de genetik danışma olanağı verilmesini sağlayacaktır.

## Teşekkür

Sunulan vakanın moleküler genetik incelemesini yapan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hayat Erdem Yurter'e teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 49-51.
- Balslev T, Hertz JM, Rackauskaite G, Sorensen LA. Very severe spinal muscular atrophy type 0. A cause of congenital multiple arthrogryposis. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 5679-5680.
- MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 65-72.
- Devriendt K, Lammens M, Schollen E, et al. Clinical and molecular genetic features of congenital spinal atrophy. *Ann Neurol* 1996; 40: 731-738.
- Bürglen L, Amiel J, Voilett L, et al. Survival motor gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest* 1996; 98: 1130-1132.
- Van der Steege G, Grootsholten PM, van der Vlies P, et al. PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 345: 985-986.
- Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 1978; 15: 409-413.
- Kobayashi H, Baumbach L, Matisa TC, Schiavi A, Greenberg F, Hoffman EP. A gene for a severe lethal form of X-linked arthrogryposis (X-linked infantile spinal muscular atrophy) maps to human chromosome Xp11.3-q11.2. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1212-1216.
- Korinthenberg R, Sauer M, Ketelsen U-P, et al. Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region. *Ann Neurol* 1997; 42: 364-368.
- Kızılateş S, Talim B, Sel K, Köse G, Çağlar M. Severe lethal spinal muscular atrophy variant with arthrogryposis. *Pediatr Neurol* 2004; 32: 201-204.
- Garcia-Cabezas MA, Garcis-Alix A, Martin Y, et al. Neonatal spinal atrophy with multiple contractures, bone fractures, respiratory insufficiency and 5q13 deletion. *Acta Neuropathologica* 2004; 107: 475-478.
- Feiderhoff-Mueser U, Grohmann K, Harder A, et al. Severe spinal muscular atrophy variant associated with congenital bone fractures. *J Child Neurol* 2002; 17: 718-721.
- Shanmugarajan S, Swoboda KJ, Iannaccone ST, Ries W, Maria BL, Reddy SW. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone modeling. *J Child Neurol* 2007; 22: 967-973.
- Bingham PM, Shen N, Rennert H, et al. Arthrogryposis due to infantile neuronal degeneration associated with deletion of the SMNT gene. *Neurology* 1997; 49: 848-851.
- Banker BQ. Arthrogryposis multiplex congenita spectrum of pathologic changes. *Hum Pathol* 1986; 17: 656-672.
- Lüders H, Maerbach W, Grauel BM. Unusual complications at birth in a stillborn with spinal muscular atrophy. *Zentrbl Allg Pathol* 1988; 134: 567-574.
- Falsaperla R, Romeo G, Di Giorgio A, Pavone P, Parano E, Connolly AM. Long-term survival in a child with arthrogryposis multiplex congenita and spinal muscular atrophy. *Child Neurol* 2001; 16: 934-936.