

Geneetiline ja autoimmuunhaigus samal patsiendil. Haigusjuhu kirjeldus

Kirke Laura Saaremäe¹, Katrin Gross-Paju²

Spinaalne lihasatroofia on geneetiline haigus, mida iseloomustab α -motoneuronite degeneratsioon ja düsfunktsioon seljaajus ja ajutüve tuumades. Haigus on põhjustatud SMN1 (*survival of motor neuron 1*) geeni muutustest, mille tõttu ei ekspresseerita motoneuronites närvirakkude tööks vajalikku SMN-valku. Kliiniliselt väljendub see progresseeruva lihasnõrkuse ja -atroofiana, millega võib kaasned ka hingamispuudulikkus ning neelamis- ja kõnehäired.

Sclerosis multiplex (SM) on noorte täiskasvanute eas avalduv autoimmuunne kesk-närvisüsteemi põletikuline haigus, mille tunnuseks on mitmed demüeliniseerivad kolded peaaegu ja seljaajus. Kliiniliselt avalduvad ägenemistena tekkivad SMi sümptomid lihasnõrkusena ning häiritud tundlikkuse, tasakaalu- ja nägemishäiretena.

SPINAALSE LIHASATROOFIA EPIDEMIOLOOGIA

Spinaalse lihasatroofia (SMA, *spinal muscular atrophy*) levimus Eestis on 2021. aastal läbi viidud retrospektiivse uuringu põhjal 1 : 8286 elussünni kohta. See on sarnane üldise levimusega Euroopas (vahemikus 1 : 3900 – 16 000) ning levimusega maailmas (1 : 10 000 elussünni kohta) (1, 2). SMi levimus maailmas on seevastu 33 : 100 000 ning Eestis oli 1989. aastal levimus 52 : 100 000 inimese kohta (3). Haigus avaldub enamasti noortel täiskasvanutel, naistel sagedamini kui meestel.

FENOTÜÜBID JA KLIINILINE PILT

Spinaalset lihasatroofiat (SMA) jagatakse klassikaliselt fenotüüpideks, lähtudes motoorsest funktsioonist ning haiguse avaldumiseast. Haigust on 5 tüüpi, neist 3 (SMA-I, SMA-II, SMA-III) on levinuimad; tüüp 0 ja tüüp IV esinevad väga harva (vt tabel 1).

Kõige sagedasem tüüp on SMA-I, mida iseloomustab sümptomite ilmnemine ja sellele järgnev kiire motoorse võimekuse halvenemine enne 6. elukuud. Patsiendid ei saavuta kunagi iseseisva istumise võimet ning 90% ravi mittesaavatest patsientidest sureb hingamispuudulikkuse tõttu enne 2. eluaastat (4, 5).

SMA-II patsientide sümptomite algus on 6.–18. elukuul. Lapsed suudavad küll iseseisvalt istuda, kuid ei suuda kunagi iseseisvalt kõndida. 80% SMA-II patsientidest elab täiskasvanueani.

Artiklis allpool kirjeldatud haigusloos on kajastatud III tüüpi SMA-d, mille puhul tekivad sümptomid 18 kuu kuni 10 aasta vanuses. Selle vormiga patsiendid hakkavad iseseisvalt kõndima ja suudavad seda oskust mõnda aega säilitada (5).

Praegusel ajal on maksimaalse motoorse võimekuse ja elulemuse järgi fenotüüpide liigitamine tinglik, sest uute ravimite taustal on patsientide haiguskuul oluliselt paranenud (4).

Kliiniliselt iseloomustab SMA-d jäsemete proksimaalsete lihaste ja kehatüve progresseeruv nõrkus, hüpotoonia, lihasatroofiaid ja keele fastsikulatsioonid. Haiguse progresseerudes on haaratud ka distaalsed lihased (6).

SCLEROSIS MUTLIPLIX'I KLIINILISED ASPEKTID

Sclerosis multiplex on autoimmuunne haigus, mida iseloomustab autoimmuunne põletik kesknärvisüsteemis (KNS), demüelinisatsioon ning aksonite kadu. SMi diagnoosimiseks peavad esinema tüüpilised sümptomid: nägemisnärvide põletik, jalgade nõrkus, tasakaaluhäired. Lisaks peavad magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul olema sedastatavad demüelinisatsioonikolded, mis on KNSis nähtavad vähemalt kahes spetsiifilises piirkonnas. Kaasajal mängib olulist rolli ka liikvori diagnostika, kus ilmestuvad oligoklonaalsed vöödid (7, 8).

Haiguse kujunemises mängivad rolli nii geneetiline eelsoodumus kui ka keskkon-

Eesti Arst 2024;
103(9):431–436

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
22.05.2024
Avaldatud internetis:
23.09.2024

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Lääne-Tallinna Keskhaigla

Kirjavahetajaautor:
Kirke Laura Saaremäe
kirke.saaremaa@gmail.com

Võtmesõnad:
3. tüüpi spinaalne lihasatroofia, *sclerosis multiplex*, haigusjuht, autoimmuunhaigus, geneetiline haigus

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Tabel 1. Spinaalse lihastroofia fenotüüpide klassifikatsioon

Spinaalse lihastroofia tüüp	Tüüpiline vanus haiguse avaldumisel (vahemik)	Toetava raviga saavutatud maksimaalne motoorne võimekus	Söömine ja suhtlemine	Kopsufunktsioon	Eluiga koos toetava raviga
0	Looteeas	Nullilähedane	Nullilähedane	Väga puudulik	Päevi – nädalaid
I	3 kuud (0–6 kuud)	Ei istu ega keera	Puudulik, vajab toetust	Puudulik, vajab tuge	Kuid (mediaan ~10 kuud)
II	12 kuud (7–18 kuud)	Istub, ei kõnni	Erinevalt mõjutatud	Vähenenud, vajab tihti tuge	Aastaid (mediaan > 20 aasta)
III	3 aastat (1,5–10 aastat)	Kõnnib (piiratult)	Normaalne	Sümptomid puuduvad, kerge oskuste vähenemine on võimalik	Tavapärane
IV	> 18 aastat	Kõnnib (normaalselt)	Normaalne	Normaalne	Tavapärane

Tabel 2. *Sclerosis multiplex*'i levinuimad sümptomid

Sümptomite grupp	Individaalsed sümptomid
Nägemisnärvide põletik	Subakuutne nägemisvälja hägustumine
Ajutüve sündroomid	Topeltnägemine Pearinglus Düsfaagia, düsartria, keele nõrkus Näo tundlikkuse häired
Motoorsed sümptomid	Käte ja jalgade nõrkus Lihaste kangus (spastilisus)
Tundlikkusega seotud sümptomid	Tuimus Paresteesiad Valu
Tasakaaluprobleemid	Tasakaaluhäired Koordinaatsiooniahäired
Kognitiivsed probleemid	Aeglustunud infotöötlus, pikaajase visuaalse ja verbaalse mälu halvenemine
Vaimsed probleemid	Depressioon Väsimus
Kusepõie, soole ning seksuaalne düsfunktsioon	Põietegevuse häired: sage urineerimine ning kusepidamatus, põie mittetäielik tühjenemine Kõhukinnisus Ereksioonihäired Väsimus Vähenenud libiido
Muu	Sümptomid süvenevad ajutiselt kõrge temperatuuriga

nast tulenevad tegurid nagu Epsteini-Barri viirusega nakatumine, D-vitamiini tase, suitsetamine ja suurenenud kehamassiindeks noorukieas (9). SMi jagatakse ägenemiste ja remissioonidega ning primaarselt progresseeruvaks alatüübiks (10). SMi sümptomid võivad olla varieeruvad ja need sõltuvad närvisüsteemi osast, kus kahjustus asub. Ülevaade sümptomitest on toodud tabelis 2 (11).

HAIGUSJUHTU KIRJELDUS

Patsient sündis perre 2. lapsena 1987. aastal. Käima hakkas 11-kuuselt. Laps tõusis ja kükitas sirgete jalgadega. 2,5-aastaselt diagnoositi tal kliinilise pildi põhjal 3.

tüüpi spinaalne lihastroofia. 4aastaselt täheldati hommikust käte värisemist, mis ei seganud igapäevaelu. Algkoolis suuremaid probleeme ei esinenud, kuid patsient tajus, et pikemate vahemaade läbimisel kippus ta eakaaslastest aeglasemalt kõndima. Haigus muutus igapäevaelu segavaks põhikoolis, kui 13aastane poiss ei saanud enam kehalise kasvatus tundidest osa võtta ning igapäevased tegevused nagu treppidest käimine ning bussi peale saamine muutusid keerulisemaks, mistõttu alates 9. klassist viidi noormeest kooli autoga.

Gümnaasiumi vältel tekkisid raskused siseruumides käimisel, noormees väsis kiiresti, liikus aeglaselt ning vajab liiku-

misel aktiivselt klassikaaslaste tuge. 2007. aastal muutus patsiendi seisund pärast labajala luumurdu järjest halvemaks, tekkis vajadus kasutada ühepoolset käimiskeppi. 19aastaselt sai patsient elektrilise ratastooli, millega muutus väljas liikumine oluliselt mugavamaks, toas liikus mees iseseisvalt. 2008. aastal asus patsient õppima Astangu Kutserehabilitatsiooni keskusesse, kus sai kohapeal kaks korda nädalas füsioteraapiat ja ujumist.

2008. aastal nähtus objektiivselt leust käte kerge posturaalne treemor, tundlikkushäirete puudumine ning üldine sümmeetriline lihasatroofia. Nii toolilt kui ka voodilt tõusmiseks oli tarvis käte abi. Vähenenud oli pigistusjõud, kõõlusperiostaalrefleksid avaldusid nõrgalt kätel, jalgadel ei vallandunud. MMT (manuaalne lihaste hindamine, *manual muscle testing*) järgi lihasjõudu hinnates oli õlatõste jõu hinne 4, küünarliigese jõud ei ületanud vastupanu, pigistusjõud oli langenud. Sõrme-ninakatsu tulemused olid ebatäpsed. Kanna-põlvekatsu ei suutnud patsient ilma abita teha. Hinnati ka patsiendi hingamisfunktsiooni spiromeetriliselt: forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht 4,23 ehk 96%; forsseeritud vitaalkapatsiteet 4,45 ehk 85%; ekspiratoorne tippvool 480 ehk 82%. Füsioteraapilistele harjutustele soovitati lisada ka hingamisharjutused.

24aastaselt oli patsiendil sedastatav tetraparees, kahepoolse toega liikumine oli võimalik vaid mõned meetrid, enamiku ajast veetis ta ratastoolis. Päeva teises pooles oli selja sirutamine ja adekvaatse rühi hoidmine raske. Hingamisfunktsioon püsis sarnane varasemaga.

GENEETILISED UURINGUD

2011. aastal tehti täpsem geneetiline analüüs MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) abil. Tuvastati *SMN1* ja *SMN2* geeni koopiate arv. *SMN1* geenis puudus 7. ekson, *SMN1* geeni 8. eksonit on 1 koopia; *SMN2* geeni 7. eksonit on 4 koopiat ja 8. eksonit 3 koopiat.

Analüüsiti ka patsiendi perekonnaliikmete vastavaid geene. Mees oli pärinud oma isalt *SMN* alleeli, kus *SMN1* 7. ekson oli muutunud *SMN2* 7. eksoniks, arvatavasti konversiooni teel. Isapoolses alleelis oli olemas ka tavapärane *SMN2* ekson 7 ja ekson 8, seega oli isapoolselt kokku 2 *SMN2* 7. eksonit ja 1 *SMN2* 8. ekson. Ema poolt oli

patsient pärinud alleeli, kus puudusid nii *SMN1* ekson 7 kui ka ekson 8, tõenäoliselt oli mehhanismiks olnud deletsioon. *SMN2* geeni oli tal samas alleelis 2 koopiat. Seega oli nii ema kui isa poolt puudu *SMN1* geeni 7. ekson, isa poolt oli vaid 1 *SMN1* geeni 8. ekson ning *SMN2* geeni 7. eksonit oli patsiendil kokku 4 (2 isapoolset, 2 emapoolset) ning *SMN2* geeni 8. eksonit kokku 3 (1 isapoolne, 2 emapoolset).

SCLEROSIS MULTIPLEX KUI KAASNEV DIAGNOOS

2014. aasta suvel tekkis 26aastaselt patsiendil äkki parema jala ja vasaku näo poole tuimus, mis pole SMA-le iseloomulik ning mille tõttu pöördus ta erakorralise meditsiini osakonda. Insuldi kahtluse tõttu tehti kompuutertomograafia peaajust, mis oli normaalne, ning patsient lubati koju. Tuimus möödus 1–1,5 kuuga. Sarnane episood oli esinenud ka varem, 2010. aastal ning aeg-ajalt oli patsient kogunud tuimust ka umbes tunni jooksul pärast saunas käimist. Noormehe perekonna anamneesist selgus, et patsiendi tädil oli diagnoositud SM.

2014. aasta sügisel asus patsient õppima ülikooli, suutes seejuures kohandatud keskkonnas tulla igapäevategevustega toime iseseisvalt. 2015. aastal kirjeldas patsient, et liikumine oli halvenenud 2 korda aastas: kevadel ja sügisel oli kuu aja jooksul liikumine halvem ning taastumisperioodil jäi vähene defitsiit võrreldes halvenemisele eelnenud ajaga.

27aastase patsiendi objektiivsel neuroloogilisel uurimisel kraniaalnärvide patoloogiat ei esinenud, samuti puudus tundlikkushäire. Esines üldine atroofia nii õlavöötmes kui ka terve käe pikkuses, väljendunumalt vasakpoolsetes jäsemetes. Keeles olid fastsikulatsioonid. Lihaskõhvi oli halvenenud, väljendudes enam samuti vasakpoolsetes jäsemetes. Pigistusjõud oli 2 palli, küünarliigese painutusjõud 3 palli, sirutus ei ületanud vastupanu. Sirgeid jalgu ei tõstnud, parema jalaga suutis suruda vastu 1–2pallise jõuga, vasakuga ei ületanud jõud vastupanu. Kõõlusperiostaalrefleksid vallandusid kätel, kuid jalgadel mitte. Sõrme-ninakats oli täpne.

Kuna jäi kahtlus uue, lisandunud haiguse suhtes, tehti MRT-uuringud nii pea- kui ka seljaajust. Mõlemal uuringul oli näha rohkelt erineva lokaliseerimisega valgeainekoldeid nii periventrikulaarselt, jukstakortikaal-

selt, *corpus callosum*'is, infratektooriaalselt kui ka seljaajus. Peaajus oli märgata ka mitmeid kontrastseeruvaid koldeid. Tehti lumbaalpunktsioon, kus liikvoris esinesid oligoklonaalsed vöödid. Patsiendi sümptomite, kliinilise leiu, MRT-uuringu ja liikvori analüüsi alusel diagnoositi ägenemiste ja remissioonidega SM.

Järgnevalt alustati metüülprednisolooni pulsravi annuses 1 g päevas. 2015. aasta augustist määrati haiguskulgu mõjutav süsteravi beeta-1a-interferooniga, mis vahetati kasutusmugavuse tõttu *pen*-süsteravimi beeta-1a-peginterferooni vastu. Kuna ravi foonil tekkisid ägenemised, siis tehti ravis muutus ja alustati ponesimoodravi. Alates 2022. aastast ägenemisi ega uusi koldeid peaju MRT-uuringul ei ole sedastatud.

2018. aastal hinnati kognitiivset funktsiooni, mis vastas normile.

2022. aastal kukkus patsient toolist ning murdis jalaluu, pärast seda võttis ta endale personaalse abistaja, kes aitab riietuda, sooritada tualetitoiminguid, võimelda ja sööki valmistada. Aastate jooksul oli keerulisemaks muutunud kõhimine ning söömine. Lisaks esinevad kergele orofarüngeaalsele düsfaagiale ning segatüüpi düsartriaale viitavad tunnused. Ka patsiendi enda sõnul on viimase kolme aasta jooksul keel muutunud n-ö pehmeks ning on tekkinud raskused ka diktsiooniga. Patsient jätkab SMi ravi ponesimoodiga.

Spinaalsel lihasatroofial on esimese geneetilise haigusena olemas haiguskulgu muutev ravi. Eestis kompenseerib Tervisekassa ühte ravimit – suukaudset risdiplaami retseptiravimina patsientidele, kellel on geneetiliselt kinnitatud 5q spinaalne lihasatroofia, määratud kuni 4 *SMN2* geenikoopiat ja diagnoositud I, II või III tüüpi SMA ning kes on ravi alustamisel alla 26aastane ja ei vaja püsiventilatsiooni (12).

Patsiendil esinev haigusseoseline muutus sobis risdiplaamiga raviks, kuid kuna tema vanus ei vastanud ravi määramise kriteeriumitele, määras Tervisekassa talle risdiplaamraviks 2024. aasta mais 100% soodustuse erandkorras.

SPINAALSE LIHASATROOFIA DIAGNOOSIMINE JA PATOGENEES

SMA on põhjustatud 5. kromosoomi 5q13 lookuse *SMN* (*survival of motoneuron*) valku tootva geeni homosügootsetest deletsioonidest või teistest haigusseoselistest muutus-

test. *SMN* geene on kaks – *SMN1* ja *SMN2* geen –, mis esinevad samas lookuses ja on peaaegu identsed, erinedes vaid 5 nukleotiidi poolest (13). *SMN1* geenist saadud pre-mRNA-de splaiising toimub enamasti kõiki eksoneid säilitades, mistõttu toodab *SMN1* 100% ajast funktsionaalset *SMN*-valku. *SMN2* geeni puhul jäetakse 1 nukleotiidi muutuse tõttu transkriptist välja 7. ekson, mille tagajärjel tekib 90% ajast mittefunktsionaalne, lagundamisele kuuluv *SMNΔ7* valk (4–5, 13). Enamikul (95%) 5q-SMA patsientidest on homosügootsed deletsioonid *SMN1* geeni nii 7. kui ka 8. eksonis või ainult 7. eksonis. Üksikutel juhtudel võib olla tegemist *SMN1* geeni alleeli ühenukleotiidse muutuse ja teise alleeli deletsiooniga. SMA kergemate vormide puhul on muutuse mehhanismiks enamasti geeni konversioon, kus näiteks *SMN1* geeni 7. ekson muutub *SMN2* geeni 7. eksoniks (4).

Kui esinevad muutused ühes või mõlemas *SMN1* geeni koopias, mistõttu on *SMN1* geeni valgutootlus puudulik, siis sõltub patsiendi *SMN*-valgu kogus rohkem *SMN2* geenidest. Kuna *SMN2* geen toodab funktsionaalset valku vaid 10% ajast, on fenotüüp seda kergem, mida suurem arv *SMN2* koopiaid saab kompenseerida *SMN1* muutustest tekkinud puudujääke (5). Sellegipoolest ei saa haiguse raskusastet määrata vaid *SMN2* koopiate arvu järgi, sest fenotüüp sõltub ka teistest teguritest, näiteks 7. eksoni nukleotiidsest järjestusest, spetsiifilistest RNAGA seostuvatest valkudest, samuti eksoneite kaasavuse varieerumisest erinevates rakutüüpides (4).

SPINAALSE LIHASATROOFIA RAVI

Viimastel aastatel on heaks kiidetud kolm SMA haiguskulgu muutvat ravimit: nusinerseen, onasemnogeen abeparvovek ja risdiplaam. Kõiki kolme ravimit on Eesti SMA diagnoosiga laste ravis kasutatud, neist esimest kahte ilma Tervisekassa toeta.

Nusinerseen on esimene SMA kulgu muutev ravim, mis sai 2016. aastal heakskiidu Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviametilt (FDA, *United States Food and Drug Administration*) (14). Euroopa Raviametilt sai nusinerseen heakskiidu 2017. aastal. Nusinerseen on olemuselt lumbaalpunktsiooni teel manustatav antisenss-oligonukleotiid, mis seostub pre-mRNA introni splaiissi vaigistamissaidiga N1 (*intronic splicing silencer*, ISS-N1). See

mõjutab *SMN2* geeni pre-mRNA splaissimist nii, et 7. ekson jääb mRNA-sse, ning see tagab omakorda rohkemate funktsionaalsete SMN-valkude tekke (5).

Samasse ründepunkti mõjub ka suu kaudu manustatav risdiplaam, kõige hiljutisem ravim (sai Euroopa Ravimiametilt heakskiidu 2021. aastal) (15). Tegemist on väikese molekuliga, mis kinnitub *SMN2* pre-mRNA kahte seondumiskohta, mõjutades selle splaiisingut ja suurendades nii *SMN2* 7. eksoni kaasamist mRNA-sse (4). Erinevalt nusinerseenist läbib see hematentsefaalset barjääri, mõjutades lisaks perifeersele närvisüsteemile ka tsentraalset närvisüsteemi (15).

Kolmanda SMA ravi sihtmärk on haigusseoselise muutusega *SMN1* geeni asendamine. Selleks on loodud geeniteraapiaravim, adeno-assotsieerunud viiruse serotüüp 9 (AAV9) põhine vektor onasemnogeen abeparvovek. See ravim sai Euroopa Ravimiametilt heakskiidu 2020. aastal. Vektori abil toimetatakse sihtmärkneuronite tuuma kaheahelaline *SMN1* DNA matriits, mis jääb sinna ekstrakromosomaalse episoomina ning võimaldab toota SMN-valku. Ravi manustatakse vaid üks kord (5, 15).

Lisaks eelnimetatuile uuritakse SMA raviks ka teisi lähenemisviise, mis võiksid tulevikus lisanduda n-ö toetava ravimeetodina. Lihaste atroofia vähendamiseks on ravivõttena pakutud müostatiini aktiivsiooni inhibeerimist. Müostatiin on kasvufaktor, mis inhibeerib lihaskasvu. Selle aktivatsioon oleks takistatav anti-promüostatiiniga seostuvate monokloonsete antikehadega (15).

Uute ravimite kasutuselevõtt on drastiliselt muutnud haiguse käsitlust. Tänu uutele ravimitele on SMA-haigete eeldatav eluiga pikem, hingamisfunktsioon parem ning omandatakse (säilitatakse) motoorseid oskusi, mis varem olid kättesaamatud. Ravi muudab ka motoorse võimekuse põhjal hinnatavat kliiniliste alavormide käsitlust, mille tõttu on tekkinud tarvidus töötada välja uus klassifikatsioon (15).

Paljudes SMA ravimiuuringutes on osalenud presümptomaatilised patsiendid ja nende ravitulemused on parimad (15). Seetõttu on SMA suhtes testimine lisatud Eesti riiklikku vastsündinute sõeluuringuprogrammi 2024. aastast TÜ kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku ning TÜ kliinilise meditsiini instituudi

algatusel ja Tervisekassa toel. Praegu teevad SMA neonataalset sõeluuringut mitmed Euroopa riigid, sealhulgas Norra, Rootsi, Läti, Leedu, Austria, Portugal, Saksamaa, kusjuures mitmed riigid on ühinenud sõeluuringuprogrammiga viimase 4 aasta jooksul (16).

KOKKUVÕTE

Nii *sclerosis multiplex* kui ka spinaalne lihasatroofia kahjustavad patsiendi motoorset võimekust, sealhulgas kõnefunktsiooni, söömist ja tasakaalu. SMi eristavad SMAst sensoorsed sümptomid nagu tuimus ja paresteesia. Patsiendi seisundi hindamisel ning ravi määramisel on oluline teha vahet SMA normaalse kulu ja SMi ägenemiste vahel. Tarvis on koguda täpne anamnees ja teha vajaduse korral täiendav instrumentaalne diagnostika. Mõlema haiguse jaoks on olemas haiguskulgu muutvad ravimid. Nusinerseeni, onasemnogeen abeparvoveki ja risdiplaami kasutuselevõtt SMA ravis on drastiliselt muutnud SMA prognoosi ning püstitab väljakutse haiguse fenotüüpilisele liigitamisele. Euroopas liigutakse järjest rohkem ka SMA neonataalse sõeluurimise suunas, et tagada presümptomaatiliste SMA-patsientide õigeaegne tuvastamine ja seega haiguse parem prognoos. Samas on SMA ravis olulisel kohal motoorse võimekuse säilitamine sümptomaatilistel patsientidel, et tagada iseseisev toimetulek igapäevaelus nii kauaks kui võimalik.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Genetic and autoimmune disease of the same patient. Case history

Kirke Laura Saaremäe¹, Katrin Gross-Paju²

Sclerosis multiplex (SM) as well as spinal muscular atrophy (SMA) negatively impact the patient's motor abilities including speech, eating and balance. Sensory symptoms such as numbness and paresthesia distinguish SM from SMA. Differentiating between the normal course of SMA and exacerbations of SM is crucial in evaluating the patient's condition and prescribing adequate treatment. Thorough collection of

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu,
² West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Kirke Laura Saaremäe
kirke.saaremae@gmail.com

Keywords: spinal muscular atrophy type 3, *sclerosis multiplex*, case history, autoimmune disease, genetic disease

medical history and additional diagnostical tests are essential. Disease-modifying therapies are available for both conditions. The introduction of Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec and Risdiplam in SMA treatment has drastically changed the prognosis of SMA, posing a challenge to phenotypic classification of the disease. In Europe, there is an increasing trend in neonatal screening for SMA, which is crucial in timely detection of presymptomatic SMA patients and improved disease prognosis. The treatment of SMA is essential in preserving motor function in symptomatic patients, ensuring independent functioning in daily life for as long as possible.

KIRJANDUS/REFERENCE

1. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017;264:1465–73.
2. Sarv S, Kahre T, Vaidla E, et al. The birth prevalence of spinal muscular atrophy: a population specific approach in Estonia. *Front Genet* 2021;12:796862.
3. Gross K, Kokk A, Kaasik AE. Prevalence of MS in south Estonia. Evidence of new border of the Fennoscandian focus. *Acta Neurol Scand* 1993;88:241–6.

4. Mercuri E, Summer CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:52.
5. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 2020;16:706–15.
6. Babić M, Banović M, Berečić I, et al. Molecular biomarkers for the diagnosis, prognosis, and pharmacodynamics of spinal muscular atrophy. *J Clin Med* 2023;12:5060.
7. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA* 2021;325:765–79.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–73.
9. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018;31:752–9.
10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019;26:27–40.
11. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol* 2014;122:269–90.
12. <https://www.raviminfo.ee/diagnos.php?aptcode=MM0212307> (vaadatud 19.03.2024).
13. Darras BT, Markowitz JA, Monani UR, Vivo DCD. Spinal Muscular Atrophies. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*. 2nd ed. London: Academic Press; 2015.
14. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol* 2022;39:1–10.
15. Antonaci L, Pera MC, Mercuri E. New therapies for spinal muscular atrophy: where we stand and what is next. *Eur J Pediatr* 2023;182:2935–42.
16. <https://old.sma-screening-alliance.org/map/> (vaadatud 19.03.2024).

Õhusaaste ja suurem mürafoon tiheda liiklusega piirkondades suurendab seal elavatel meestel ja naistel infertiilsuse riski

Paljude uuringute andmeil suurendavad liiklusega kaasnev õhusaaste ja müra kardiovaskulaarsete ja hingamiseldite haiguste riski. Taanis tehtud ulatuslikus kohort-uuringus selgitati, kuidas suurenenud õhusaaste ja mürafoon tiheda liiklusega piirkondades mõjutavad seal elavate meeste ja naiste fertiilsust.

Keskmiselt viie aasta vältel jälgiti 525 056 Taani eri piirkondades elava 30–45aastase mehe ja 377 850 naise fertiilsuse andmeid

meditsiiniregistrite põhjal ning aasta keskmist eriti peente osakeste (PM 2,5) taset õhus ja aasta keskmist mürataset detsibelides nendes piirkondades vastavate registrite andmeil.

Viie aasta pärast oli infertiilsus diagnoositud 16 172 mehel ja 22 672 naisel. Piirkondades, kus aasta keskmine õhusaaste PM 2,5 osakestega oli mahus 2,9 ja enam $\mu\text{g}/\text{m}^3$, suurenes seal elavate 30–45aastaste meeste seas infertiilsuse risk 24% võrra, kuid mõju naiste fertiilsusele ei ilmnenud. Piirkondades, kus keskmine müratase oli 10,2 detsibelli või enam, ilmnnes üle 35aastastel naistel 14% võrra suurem infertiilsuse

risk, nooremate naiste fertiilsust see müratase ei mõjutanud. Sealjuures suurendas kirjeldatud müratase veidi infertiilsuse riski 37–45aastastel meestel, kuid ei mõjutanud nooremate meeste fertiilsust.

Infertiilsus on tõsine terviseprobleem, hinnanguliselt on laste saamisega raskusi igal seitsmendal paaril maailmas. Uuringust ilmneb, et elukeskkonna seisund võib oluliselt mõjutada ühiskonna demograafilist olukorda.

REFEREERITUD

Sorensen M, Poulsen AH, Nohr B, et al. Long term exposure to road traffic noise and air pollution and risk of infertility in men and women: nationwide Danish cohort study *BMJ* 2024;386:e080664 | doi: 10.1136/bmj-2024-080664.

LÜHIDALT