

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİDE ETKİLENEN DİĞER SİSTEMLER



SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİDE ÇOKLU ORGAN VE SİSTEM TUTULUMU

SMA yaklaşık 11.000 bebekte 1 sıklıkta görülen, otozomal resesif geçişli, SMN1 geninde homozigot silinme veya işlev kaybına yol açan mutasyonlarla ortaya çıkan bir hastalıktır. SMA'da alt motor nöronların (sinir hücrelerinin) etkilenmesi ön planda olsa da diğer organ ve dokular da etkilenebilmektedir. Doğrudan iskelet kaslarını kontrol eden motor ve kafa çiftlerinin (yutma, göz ve mimik kaslarının kontrolü gibi işlevleri olan sinirler) nöronları ve bunların aksonları "alt motor nöronları" oluştururken, alt motor nöronları uyaran üst merkezlere ise "üst motor nöron" adı verilmektedir.

Alt motor nöron sorunlarında, ilgili seviyede kasa giden motor sinir etkilendiği için, kasta refleks, otomatik veya istemli hiçbir kasılma oluşmaz. Kasta paralizi denilen güç kaybı, tonus kaybı (hipotoni veya gevşeklik), refleks kaybı, ve atrofi yani kas erimesi meydana gelir. Kas tutulumları, hasarlanmış motor sinirin kontrol ettiği kaslarla sınırlıdır.

SMN1 geni sadece sinir sisteminde değil vücuttaki tüm dokuların tamamına yakınında survival motor nöron (SMN) proteini denilen bir proteininin üretilmesini sağlar. Bu üretim en çok embriyonel dönemde, yani gebeliğin ilk iki ayında olmaktadır. Bu protein alt motor nöronları apopitozis denilen programlanmış hücre ölümünden koruduğu gibi, diğer organlar üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Klinik özelliklerin ağırlığı, SMN2 kopya sayısı ile ters orantılıdır. SMA'nın en ağır olan tipi 0 ile en hafif olan tipi 4 arasında başlangıç yaşı, hastalığın ağırlığı

ve motor becerilerini en fazla kazanma özelliklerine göre farklı tiplere ayrılmaktadır.

Tip 0 genellikle ilk haftalarda, Tip 1 ise ilk iki yaşta ölümcül bir seyre sahiptir. Bununla birlikte, 2016 yılından itibaren antisens oligonükleotid; takiben SMN2 genindeki uç-birleştirme (splicing) mekanizmasını değiştiren küçük moleküller ve SMN1 gen replasman tedavileri gibi SMN-kurtarıcı tedavilerin uygulanmaya başlaması özellikle SMA Tip 1’de motor işlevler ve yaşam süresi üzerine önemli etkileri olmuştur.

SMA ile ilgili insanlarda ve deneysel hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda, SMA’nın sadece sinir sistemini değil, daha başka birçok organı da etkilediği gösterilmiştir. Farklı organ ve dokuların işlevlerinin uygun şekilde yürütülebilmesi için farklı düzeylerde SMN proteinine ihtiyaç duyulmaktadır. SMA Tip 1’li bireylerde SMN düzeyinin düşük olması, bu bireyleri daha riskli hale getirmektedir. SMN-kurtarıcı tedaviler ile SMA Tip 1’li bireylerin yaşam sürelerinin artması, zaman içerisinde sinir sistemi dışındaki diğer organ sorunlarının ortaya çıkmasına ve birikmesine neden olabilir. Bu durumda sistemik yani tüm vücudu etkileyecek SMN-kurtarıcı tedavilerin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sinir hücrelerinin büyümesi ve yaşayabilmesi için gerekli (nörotrofik) çeşitli maddeleri salgılayan karaciğer gibi diğer organları da hedefleyen SMN-kurtarıcı tedavilerin, dolaylı olarak sinir sistemi için de yararlı olması beklenmektedir.

SMA’da alt motor nöronlar dışında etkilenen diğer organ ve sistemlere şimdi daha ayrıntılı olarak bakalım.



■ Solunum Sistemi

SMA Tip 1 ve 2'li bireylerde solunum yetmezliği en önemli ölüm nedenleri arasındadır. SMA Tip 1 tanılı bebeklerde göğüs kaslarının güçsüzlüğü ve korunmuş diyafragma gücü; çan göğsü, güvercin göğsü gibi şekil bozukluklarına ve bazı hastalarda akciğer gelişiminde yetersizliğe neden olabilir. SMA Tip 2'li bireylerde yine zayıf göğüs kasları ve skolyoz (omurga eğriliği) ilerleyici solunum sorunlarına neden olabilir. SMA'lı bireyler solunum desteği ve evde ventilasyon açısından düzenli olarak takip edilmeli, akut hastalık sırasında dinamik bir yaklaşım (zatürre riski açısından erken antibiyotik başlanması gibi) sergilenmelidir.

■ Kalp

SMN proteini kalp gelişiminde kritik bir role sahiptir. Deneysel modellerde ve SMA Tip 0 ve Tip 1'li bireylerde kalp sorunları bildirilmiştir. SMA Tip 0 ve 1'de kalpte kulakçık ve karıncıklar arasında delikler, kalbin sol tarafının gelişmemesi, aort kavsinin gelişmemesi, aort kapağında darlık ve aortun kapak seviyesinin üzerinde doğumsal olarak bir daralma (koarktasyon) oluşumu bildirilmiştir. SMA Tip 2 ve 3 tanılı bireylerde belirgin kalp anomalilerinin görülmemesi, sorunun SMN proteini seviyesi (dozu) ile ilişkili olduğunu düşündürmekle birlikte; yakın zamanda yapılmış bir çalışmada SMA Tip 1 ile 4'lü bireylerin de kapak hastalıkları, kalp kası etkilenmesi, kalp deliği ve ritim bozuklukları açısından risk taşıdıkları bildirilmiştir. Deneysel modellerde kalp gelişiminde gerekli bir protein olan Survivin'in kalp sorunlarında rol oynadığı, SMA Tip 1'li bireylerde ise kalp kasında ve kalp yetmezliğinde etkili genlerde artış olduğu bildirilmiştir.

■ İskelet Kası

SMA'da iskelet kası doğrudan etkilenmektedir; ancak bu durumun SMA'daki sorunların ne kadarından sorumlu olduğu bilinmemektedir. SMA tanılı erişkinlerin iskelet kaslarında zaman içinde ilerleyici kas erimesi bildirilmiştir. SMA Tip 1'de, iskelet kasının büyümesi ve farklılaşmasında düzensizlik, olgunlaşmasında gecikme ve asetil kolin reseptörlerinin oluşmasında bozulma; SMA Tip 1-3'de ise hücrelerde enerji üreten ve önemli metabolik olaylarda rol oynayan mitokondri adı verilen yapılarda işlev bozukluğu bildirilmiştir.

■ Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi, sinir sisteminin kan damarları, mide, bağırsak, karaciğer, böbrekler, idrar torbası, üreme organları, akciğerler, göz bebekleri, kalp ile ter, tükürük ve sindirim bezleri dahil olmak üzere iç organları kontrol eden kısmıdır. SMA Tip 1'li bireylerin yaklaşık %15'inde kalp hızında belirti veren yavaşlama, SMA Tip 2'li bireylerde ise pozisyonla ortaya çıkan baş dönmesi, bayılma benzeri ataklar bildirilmiştir. Uzun süre yaşayan SMA Tip 1'li bireylerin parmaklarında anormal damar genişlemesi ve soğukluk bildirilmiştir.

■ Damar Sistemi

Kılcal damar yetersizliğine bağlı doku hasarı, SMA Tip 2 ve 3'lü bireylerde damar iç duvarını kaplayan ve endotel denilen yapıların öncül hücrelerinde azalma ve damar onarımında yetersizlik bildirilmiştir. SMA Tip 1'li bireylerde hem otonom sinir sistemi hem de kılcal damar işlev bozukluğuna bağlı olarak parmak uçlarında yaralar ve doku kayıpları görülebilmektedir. SMA'lı bireylerde nörolojik bulgulardan önce süregelen toplar damar yetmezliği, kol ve bacak damar hastalığı, bağırsaklarda süregelen damar yetmezliği gibi damar sorunları ortaya çıkabilmektedir.

■ Sindirim Sistemi ve Beslenme

SMA Tip 1'li çocuklar belirgin güçsüzlüğe bağlı olarak beslenme sırasında yorulabilir ve bolus şeklinde beslenmeyi tolere edemeyebilir. Bu durum besinlerin

solunum yoluna kaçmasına, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına ve kilo alma güçlüğüne yol açabilir. Uygun çocuklarda laparoskopik Nissen fundoplikasyonu ve gastrostomi ile bu risklerin azaltılabileceği bildirilmiştir. SMA'lı bireylerde özellikle Tip 1'de bağırsak hareketlerinde yavaşlama ve kabızlık görülebilir. Bu durumun bağırsaklarda yer alan sinir ağlarındaki sorunlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Kabızlık şiddetli ise reflüyü arttırabilir ve solunum güçlüğüne neden olabilir. Deneysel ağır SMA modellerinde ince bağırsaklardaki fırçamsı yapılarda (villus) azalma olmasının, hasarlanmış bağırsak bariyerinden bakteri geçişini artırarak hem bölgesel hem de yaygın enfeksiyon riskini arttırabileceği vurgulanmıştır.

SMA Tip 1'li bebeklerde ve ağır etkilenimi olan Tip 2'li bazı bireylerde kilo alım güçlüğü ve büyüme geriliği siktir.

SMA Tip 2'li birçok birey normal bir vücut kitle indeksine sahip olarak değerlendirilse de, aslında kas kitlelerine oranla yağ kitleleri artmış olabilir. Klinik olarak yüksek işlevli yürüyemeyen SMA'lı bireyler (Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası skoru > 12) aşırı kilolu olma riski altındadır.

Karaciğer

SMA Tip 1 tanılı bebeklerde karaciğerde yağlanma, SMA Tip 1-3 tanılı çocukların üçte birinde ise kanda yağ düzeylerinde artış bildirilmiştir. SMA'lı bireylerde başlıca sentez yeri karaciğer olan IGF-1 adı verilen büyüme faktörü ve serum protein düzeylerinde düşüklük görülebilir.

Pankreas

SMA Tip 1'li bebeklerde pankreas yetersizliği ve kan şekeri metabolizmasında bozukluk saptanmıştır. Kan şekerinin düzenlenmesinde önemli role sahip olan pankreastaki insülin üreten hücrelerde azalma ve glukagon üreten hücrelerde artış; SMA'lı bireylerde açlık kan şekerinde artış ve glukoz direncine neden olmaktadır. SMA Tip 2 tanılı obez çocuklarda glukoz toleransı bozulmuştur, SMA Tip 2 ve 3 tanılı bireylerde vücut yağ kitlesinde artma ve metabolik sendrom eğilimi artmıştır. SMA Tip 1-3'lü bireylerde leptin düzeyinde artış dolaylı olarak insülin direnciyle ilişkili olabilir.

Kemik ve Bağ Dokusu

SMA'lı bireylerin skolyoz, kontraktür (kas tendonlarında kısılma) gelişimi ve kalça çıkığı açısından ortopedistler tarafından düzenli takibi gerekmektedir. Hem SMA Tip 1-3'lü bireylerde, hem de deneysel modellerde kemik yoğunluğunda azalma bildirilmiştir. SMA Tip 2 ve 3'lü bireylerde ön kol, bacak ve omurga kırıklarında artış vardır. Bu risk yürüyemeyenlerde yürüyenlere göre artmıştır. SMA'lı bireylerde kemik yoğunluğunda azalma riski, bir kas hastalığı olan Duchenne musküler distrofi ile karşılaştırıldığında, daha fazla bulunmuştur. SMA Tip 1 ve 2'li çocuklarda eklemlerde gevşeklik ve ağrı, ayaklarda ilerleyici şekil bozukluğu, karın fıtığı ve yara iyileşmesinde gecikme görülmekteyken; erişkin tipte ve deneysel modellerde bu durumlar bildirilmemiştir. RANK reseptör sinyalizasyon yolağının deneysel modellerde kemik yoğunluğunda azalmada doğrudan rol oynadığı ve kemik yıkımında rol oynayan

osteoklast adlı hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir. SMA'lı bireylerde düşme ve travmaya bağlı kırık ve sonrasında hastaneye yatış ve yatak istirahati ile ilgili komplikasyon riski arttığından; iskelet sistemi sağlığının korunması hem bireylerin genel işlevleri hem de hayat kalitelerinin korunması açısından önem arz etmektedir.

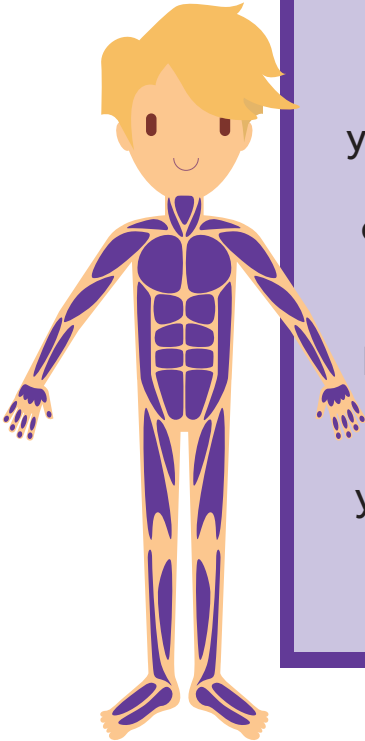
Böbrekler

SMA Tip 1 tanılı bireylerde böbreklerde işlevsel ve yapısal bozukluklar görülebilir. Kan kreatin düzeylerinde artış, idrarda kristal bulunması veya kum dökme olarak tabir edilen durum, böbrek boyutlarında artış, böbreklerde kalsiyum birikimi ve işlev bozukluğu bildirilmiştir. Bebeklik veya geç başlangıçlı SMA'lı bireylerde yapılan bir çalışmada, nusinersen verilen grupta idrarda protein atılımında %58 oranında artış saptanırken bu oran plasebo verilen grupta %34 olarak bulunmuştur.

Dalak

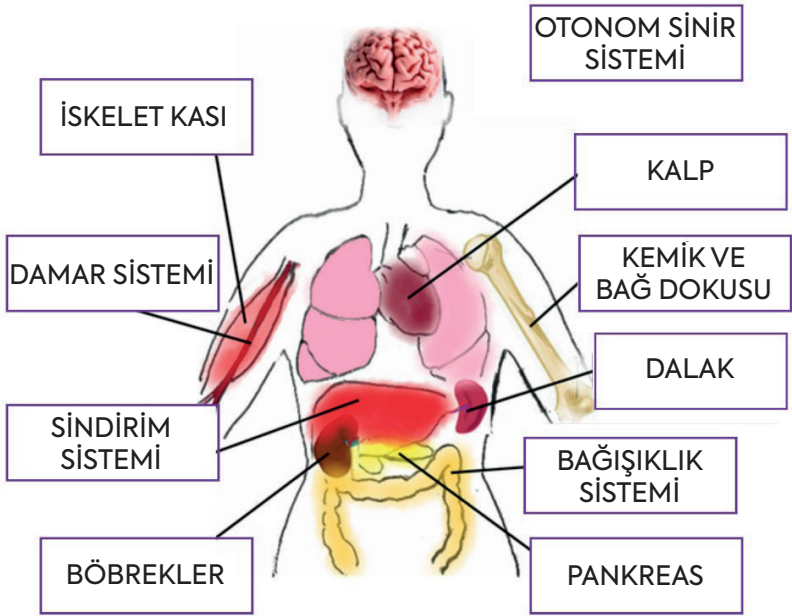
Hem SMA'lı bireylerde hem de deneysel modellerde dalakla ilgili olarak lenfosit denilen kan hücrelerinin sayısında ve boyutunda azalmaya ek olarak kanamayı önleyen trombosit adlı kan elemanlarının öncülü olan megakaryosit hücrelerinde artış bildirilmiştir. Deneysel ağır SMA modellerinde, tüm dokularda ve karaciğerden salgılanan inflamasyon (yangı, iltihap) göstergelerinde artış bildirilmiştir. Bu durum motor nöronların yapılarının bozulmasında nöroinflamasyonun başka bir deyişle sinir hücrelerindeki inflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

■ Diğer



Bu organ ve sistem tutulumları dışında hafif SMA'lı bireylerde fizyolojik yorgunluk sık görülen bir şikayettir ve altı dakikalık yürüme testinin 1 ile 6. dakikasında yürünen mesafenin azalması ile ölçülebilir. SMA'da yorgunluğun altında yatan mekanizma(lar) tam olarak açıklanamamıştır; ancak bu mekanizmalar kısmen nöromusküler bağlantı kusurlarıyla ilgili olabilir. Yukarıda bahsi geçen SMA'da etkilenen yapılara ileride yenileri de eklenebilir.

SMA'da çoklu organ ve sistem tutulumları **Şekil 4**'te özetlenmiştir.



Şekil 4 SMA'da Çoklu Organ ve Sistem Tutulumları

İSKELET KASI

- İskelet kasının büyümesi ve farklılaşmasında düzensizlik olgunlaşmasında gecikme
- Asetil kolin reseptörlerinin oluşmasında bozulma
- Mitokondrilerde işlev bozukluğu

DAMAR SİSTEMİ

- Kılcal damar yetersizliğine bağlı doku hasarı
- Damar iç duvarını kaplayan ve endotel denilen yapıların öncül hücrelerinin sayısında azalma
- Damar onarımında azalma

SİNDİRİM SİSTEMİ

- Karaciğerde yağlanma
- Kan yağlarında artış
- IGF-1 denilen büyüme faktöründe yetersizlik

BÖBREKLER

- İdrarda protein atılımında artış
- Böbreklerde kalsiyum birikimi ve işlev bozukluğu

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

- Belirti veren kalp hızı yavaşlaması
- Pozisyonla ortaya çıkan baş dönmesi, bayılma benzeri ataklar
- Soğuğa dayanıklılıkta azalma
- Damarlarda anormal genişleme

KALP

- Doğuştan yapısal kalp hastalıkları
- Kalp kası etkilenmesi
- Survivin denilen maddede düzensizlik

KEMİK VE BAĞ DOKUSU

- RANK sinyalizasyonu
- Kemik yoğunluğunda azalma
- Eklemlerde gevşeklik ve ağrı
- Karın fitiğı
- Yara iyileşmesinde gecikme

DALAK

- Karaciğerde akut faz yanıtı

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

- Bağırsak mikrovilluslarındaki bozukluğa bağılı bağırsak florasında yer alan bakterilerin kana geçerek enfeksiyon riskini arttırması

PANKREAS

- İnsülin üreten hücrelerde azalma

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİDE ETKİLENEN DİĞER SİSTEMLER

Buradan çıkarılabilecek pratik sonuçları şöyle sıralayabiliriz: SMN geninin ilk olarak tanımlandığı 1995 yılı ile ilk SMN-kurtarıcı tedavisinin onaylandığı 2016 yılı arasında, SMA'yı anlama ve tedavi yaklaşımları açısından, diğer birçok hastalıkta görülmeyen bir şekilde, önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler, SMA hastalığının seyrinde hem bakım şartlarının düzelmesine hem de yeni tedavi seçeneklerine bağlı olarak önemli iyileşmeler sağlamıştır. Özellikle SMA Tip 1'de beklenen yaşam süresinin uzaması ile alt motor nöron dışında organ tutulumlarının da takibi ve tedavisi önem kazanmıştır. Bu aşamada multidisipliner olarak adlandırılan farklı konulardaki uzmanların işbirliği, tedavi başarısı için zorunlu hale gelmiştir. Tedavi seçeneklerinin de sadece sinir sistemini değil, diğer organları da kapsayacak şekilde sistemik etkili olması konusunda öneriler bulunmaktadır.

Erken tanı ile alt motor nöron kaybı ve diğer organ etkilenmeleri en az olacak şekilde erken tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır. Bununla birlikte yeterli destek tedavisi olmaksızın sadece ilaç/gen replasman tedavilerinin yeterli olamayacağı da açıktır. SMA'lı bireyler ve ailelerinin yaşam kalitesini arttırmak için onları merkeze alan ve bireysel özelliklerinin de dikkate alındığı, hem tıbbi birimlerin hem de diğer birimlerin uyumlu bir şekilde çalıştığı işbirliklerine ihtiyaç duyulmaktadır.





Uzm. Dr. Emre Kaplan

*Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı*