

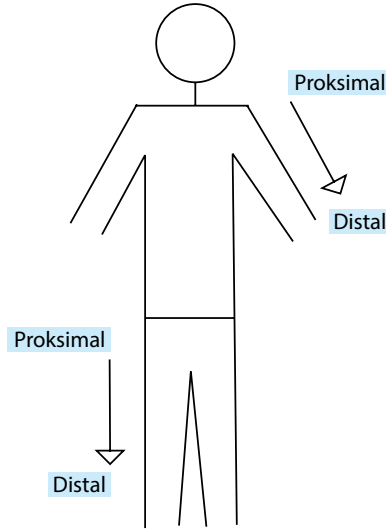
# SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ



### SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ (SMA)

1890'lı yılların başlarında, Avusturya Graz Üniversitesi'ndeki Avusturyalı klinisyen Guido Werdnig ve Almanya Heidelberg'deki Alman doktor Johann Hoffmann; erken bebeklik döneminde başlangıç gösteren, omurilikte yer alan ve kas hücrelerinin işlev görmesini uyarıcı sinir hücrelerinin kaybına bağlı olarak ölüme sonuçlanan, ilerleyici kas zayıflığına neden olan bir sinir kas rahatsızlığı tanımladı.

Bu iki bilim adamı ortak raporlarında, başlangıçta Werdnig-Hoffmann hastalığı olarak adlandırılan ciddi spinal müsküler atrofi tipinin (SMA) ilk tam açıklamasını sunmuştur. Spinal müsküler atrofi o zamandan beri; omurilikteki kas hareketinden sorumlu sinir hücrelerinin ilerleyici kaybına yol açan ölüm ile ilişkili ve en ciddi şekilde etkilenen hastalarda ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kas yıkılması ile karakterize olan bir grup genetik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda ağırlıklı olarak proksimalden distale doğru, bacak kaslarını daha çok etkileyen bir kas güçsüzlüğü ve yıkımı paterni görülmektedir.



Şekil 1

Vücudumuzdaki istemli kaslar, ancak omurilikteki ön boynuz hareket hücrelerinden çıkarak kaslara iletilen mesajı aldıklarında kasılabilir. Ön boynuz hareket sinir hücrelerinde ilerleyici yıkılma oluşması sonrasında kas liflerine gelen mesajlarda ilerleyici bir azalma oluşur. Komşu kas hücrelerini uyarın diğer mesaj yolları ile bu durum kısmen de olsa telafi edilmeye çalışılır. Buna rağmen en nihayetinde, kasın uyarılmasını sağlayan sinir hücreleri birbirleriyle birleşerek dev hareket siniri-kas ünitelerini meydana getirir.



Şekil 2

Bebek ölümlerinin de önde gelen nedenlerinden biri olan en yaygın SMA tipi, aslında tüm insanlarda bulunan ancak yetişkinlerden ziyade bebeklerde ve çocuklarda daha sık teşhis edilen klasik Tip1 proksimal SMA' dır.

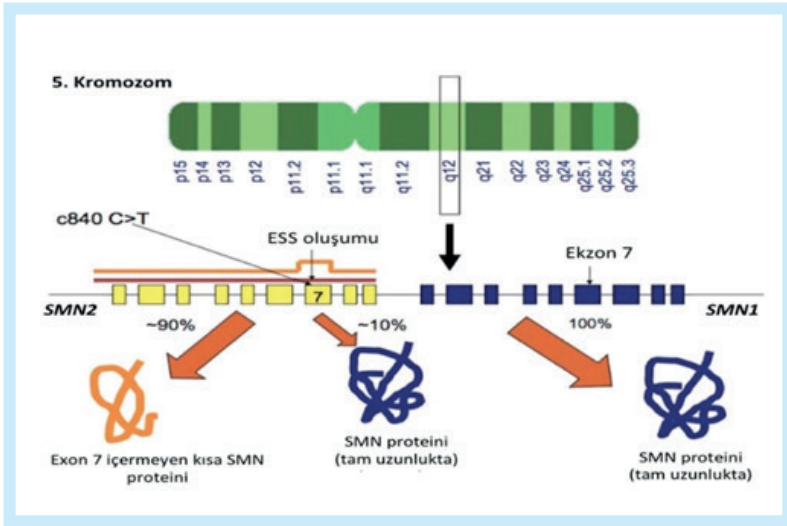
### ■ SMA'nın Nedeni Nedir?

SMA hastalığına, programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) normal olmayan bir şekilde devam etmesi sebep olmaktadır. Normal gelişimde, omurilikte kas hareketlerinin oluşmasını sağlayan sinir hücreleri, anne karnındayken sayıca fazladır ve gebelik süreci devam ettikçe bu hücrelerin sayısında azalma ortaya çıkar. Bu olağan hücre ölüm süreci belli bir aşamada durmalıdır. Bu süreç durmadığında, doğuma yakın süreçte ve doğum sonrasında hücre ölümü devam eder. (Survival Motor Neuron) SMN, bir diğer deyişle sinir hücresinin hayatta kalmasını sağlayan protein geni sinir hücresi ölüm sürecini durdurur. SMN proteini, motor (hareket) sinir hücrelerinin normal çalışması ve yaşayabilmesi için gereklidir.

SMN protein seviyelerinin anne karnındaki gelişim sırasında azaldığı hâlihazırda gösterilmiştir.

İnsan omuriliğindeki normal SMN proteininin anne karnındaki evre ve doğum sonrası evreler arasında 6,5 kat düştüğü saptanmıştır.

Yapılmış olan genetik araştırmalar, klasik SMA'nın SMN genini içeren annevebabadan gelen genlerdeki kopma ya da kayıplardan kaynaklandığını göstermektedir. SMN geninin SMN1 ve SMN2 olarak adlandırılan iki tane kopyası mevcuttur. Bu kopyaların her biri 5. kromozom üzerinde bulunmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3

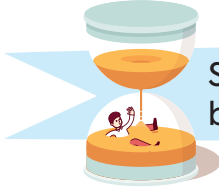
SMN2, SMA'lı tüm hastalarda mevcuttur. SMN2'nin; SMN1 geninde kopma ya da kırılma sorununda, SMN1 kadar etkinliği bulunmamaktadır. SMN2 tam uzunlukta olmaması ve işlev görmemesi nedeniyle SMN proteininin sadece %10'unu üretir. (Şekil 3)

SMA çekinik genetik geçişe (resesif geçişli olma durumu) sahiptir. Hem anne hem de babanın taşıyıcı (bozuk geni taşıyan fakat hasta olmayan bireyler) olması durumunda; beklenen her doğum için %25 riskle hasta çocuk sahibi olmaları ihtimali mevcuttur. Hastaların yaklaşık %95 ilâ %98'inde olduğu üzere, SMN1 geni bu şekilde silindiğinde SMA hastalığı oluşacaktır.

Anne ya da babadan birisinin taşıyıcı olması durumunda beklenen her doğum için çocuklarında taşıyıcılık olması söz konusudur.

### ■ SMA Sıklığı Nedir?

SMA sıklığının, 1/6.000-10.000 veya 100.000 canlı doğumda yaklaşık 7,8 ilâ 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu sıklık, SMA Tip I içinse 100.000 canlı doğumda 4,1 olarak hesaplanmıştır.



SMA, en sık görülen genetik geçişli bebek ölüm nedenidir.

SMN1 genindeki kırılma ve kopmalar açısından, hastalığı taşıyan birey sıklığının 1/38 ile 1/70 arasında olduğu tahmin edilmektedir. 2009 yılında Amerika'da yapılan epidemiyolojik bir çalışma, Kuzey Amerika'da bulunan farklı etnik gruplardaki taşıyıcı sıklığının belirlenmesini amaçlamıştı. Bu çalışmada, taşıyıcı birey sıklığının, Kafkasyalılar'da en yüksek (1'de 37 ya da %2,7) olduğu saptanmıştır. Maalesef ülkemizde bölgesel olarak yapılan çalışmalar dışında; SMA'nın hangi etnik kökenlerde ne sıklıkta görüldüğünü saptayabilecek bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle ülkemize ait sıklık verileri bulunmamaktadır.

### ■ Klinik Özellikler

SMA, hastalığın şiddetine göre dört geniş alt tipe ayrılmıştır. Alt tiplerin, başlangıç yaşı ve elde edilen hareket basamaklarına göre geniş şiddet yelpazesi mevcuttur (Tablo 1). Tedavisiz oturamayan hastalar Tip 1; oturabilen fakat ayakta duramayan hastalar Tip 2; yürüteç yardımı ile yürüeyebilen hastalar Tip 3; hafif bir kas güçsüzlüğü dışında ek şikayeti olmayan ve geç

çocukluk yaşlarına kadar hareket becerilerinde kayıp yaşanmayan hastalar ise Tip 4 olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, bu sınıflandırma hastalar arasında görülen ara formların ayırımını net olarak sağlayamamaktadır.

Hastalığın şiddeti, SMN2 geninin kopya sayısı ile ilişkili olan SMN proteininin miktarına bağlıdır. Ciddi derecede etkilenen bebeklerin çoğunda 2 adet SMN kopyası varken; daha hafif formlara sahip olan bebeklerde ise 3 veya 4 kopya bulunur. 5 kopya SMN2'si olan birkaç kişi şikayetleri olmadan yaşamıştır.

SMA hastalığı, en çok görülen genetik geçişli alt motor nöron hastalığıdır. Hastalığın başlangıç yaşı ve seyrine göre beş çeşidi bulunur. Bunlar, Tip 0, Tip I, Tip II, Tip III ve Tip IV olarak tanımlanmıştır.



## SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ

SMA Tipi	Diğer İsmi	Başlangıç Yaşı	Hastanın Yapabildiği Hareketler	Tüm SMA Hastaları İçindeki Sıklığı
Tip 1A	Tip 0 Werdnig-Hoffman hastalığı	Anne karnında	Çoğunlukla motor hareket kazanamaz	60
Tip 1B Tip 1C	Werdnig-Hoffman hastalığı	Tip 1B (0-3 ay) Tip 1C (3-6 ay)	Desteksiz oturamaz	
Tip 2	Dubowitz hastalığı	6-18 ay	Oturabilir fakat yürüyemez	27
Tip 3	Kugelberg-Welander hastalığı	18. aydan sonra	Oturabilir ve yürüyebilir	12
Tip 4	Erişkin SMA	21 yaşından sonra	Normal	1

**Tablo 1**

Tip 0, doğuştan olan (konjenital) SMA olarak bilinmektedir. Doğum esnasında bebekte çok ciddi düzeyde güçsüzlük ve gevşeklik söz konusudur. Anne karnında hareketsizliğe bağlı olarak eklemelerde donmaya (kontraktürlere) bağlı oluşan hareket kısıtlılığı mevcuttur. Anne karnında iken bebeğin hareketleri azdır.



Bu bebekler ağır solunum yetmezliği ile doğdukları için solunum cihazına ihtiyaç duyarlar ve nadiren 6 aya kadar yaşayabilirler.



Tip I, (ciddi SMA) Werdnig-Hoffmann Hastalığı olarak da bilinmektedir. Bu tipte güçsüzlük ilk altı ayda gelişir. Bu bebekler hiçbir zaman desteksiz oturamazlar. Erken bebeklik döneminde emme, çiğneme ve yutma problemleri gelişir. Bu problemleryüzünden mamalarını sürekli genizlerine kaçırmaya başlarlar. Zamanla el bileklerinde, nadir olarak da ayak bileklerinde hareket kısıtlılığı gelişir. Bu hastalarda diyafragma kasları kaburgalar arasında bulunan kaslara göre daha kuvvetli olduğu için, göğüs kafesi zamanla bir çan şeklini alır. Çocuklar göğüslerini yeterince şişiremediklerinden karnı diyafragma hareketleri ile hareket ettirdiklerinden paradoksik solunum adı verilen karın solunumunu yaparlar. Hastalığın çok ileri evrelerine kadar diyafragmanın gücü korunur. Bu hastaların yüz kaslarında da güçsüzlük olduğu için yüz mimiklerinde azalma ve uyurken göz kapaklarında

## SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ

açıklık gelişmektedir. Bununla birlikte, kalp ve kalp fonksiyonları normaldir. Hastaların hepsinde olmasa da bir kısmında dilde titreme olmaktadır. Ayrıca, hastaların çok azında pozisyona bağlı ellerde titreme (postural tremor) görülebilmektedir. Hastaların %68'i ilk iki yılda, %82'si ilk dört yılda kaybedilmektedir. İyi bir solunum ve beslenme desteği ile hastaların daha uzun yaşamaları mümkündür.



Tip II, ara tip SMA ve Dubowitz Hastalığı olarak isimlendirilmiştir. Bu tipte hastalık belirtileri 6-18 ay arasında başlamaktadır. Doğumdan sonra gevşeklik ve güçsüzlük olabilir ya da belirtiler ilk birkaç ayda gelişebilir. Motor beceri kazanımları çok yavaştır. Bağımsız edinebilecekleri en yüksek kazanım desteksiz oturma olabilir. Ellerde titreme ve yüz güçsüzlüğü sık olarak görülür. Bu hastalarda belde eğrilme (skolyoz) sık olarak görülmektedir. Yine bu hastalarda da ilerleyici solunum problemleri hastalık ve ölüm sebebidir. Bu hastalar otuzlu yaşlara kadar yaşayabilirler.



Tip III, (Juvenil SMA, Kugelberg-Welander Hastalığı) SMA hastalığının hafif formudur. Bulgular 18 aydan sonra başlar. Bacaklar kollara göre daha şiddetli biçimde etkilenir. Bireyler bağımsız olarak yürüyebilirler ancak sık düşerler. Yürümede ve özellikle merdiven çıkmada 2-3 yaştan sonra zorluk yaşarlar.

Tip IV'de hastalık belirtileri yirmili ve otuzlu yaşlarda başlamaktadır. Bulgular Tip III'e benzerdir. Yaşam süresi normaldir.

SMA hastalarının beyin yapıları ve diğer tüm iç organları tamamen normaldir. Bakış ve algıları tamdır. Sizi işitir, anlar, iletişimde mutlu olur ve gülümserler. Etrafı parlayan ışıl ışıl gözleriyle izlerler. Sizinle bakıştıklarında gözleri ile ben buradayım derler. Kendisinin var olduğunu her zaman hissettirirler.

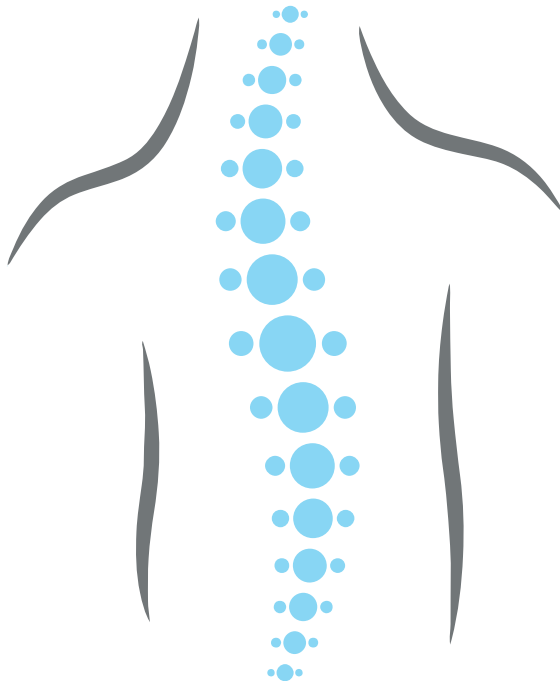
SMA hastalığı sonucunda hastalarda kilo alma zorluğu, büyüme ve gelişme geriliği, akciğer hastalıkları, skolyoz (omurilikte eğrilik), eklem kontraktürleri ve uyku bozuklukları gelişebilmektedir.

Hastaların en önemli problemi kilo alamama ve gelişimsel geriliktir. Çiğneme ve yutma bozukluğunun gelişmesi hastanın yediğini sürekli boğazına hatta ciğerlerine kaçırmasının en büyük nedenlerdir. Hastalar zamanla burundan (nazogastrik sonda) ve PEG adı verilen ve mideye takılan beslenme hortumu ile beslenmek zorunda kalır. Hastalarda zamanla bağırsak tembelliği, mide boşalma gecikmesi, reflü, kabızlık ve yeme bozuklukları gelişmektedir.

Hastalar sıklıkla tekrarlayan akciğer enfeksiyonları geçirir. Hastalığın sürekli ilerlemesi ve buna bağlı olarak solunum kaslarının zayıflaması nedeniyle solunum zorluğu yaşanması, öksürme refleksinin zamanla azalması, sürekli hareketsiz bir pozisyonda yatılması, balgamın rahat çıkarılamaması ve tekrarlayıcı aspirasyonlar akciğer enfeksiyonlarının temel sebepleridir.

El gibi uzuvlarının hareketlerinin azalması ve kaslarının giderek zayıflaması eklemlerde hareket açıklığının giderek azalmasına neden olmaktadır. Böylece eklemlerde donma gelişir. Zamanla hastaların ellerinde pençe eli görünümü gelişir.

Özellikle SMA Tip II ve III'de omurga eğriliği ile karakterize skolyoz ve kalça çıkığı gibi ortopedik problemler gelişmektedir. Özellikle skolyoz gelişen hastalarda bu eğrilik şiddetli derecelerde olabilir. Bu durumlarda hastalarda solunum ve dolaşım problemleri gelişebilir. Bu nedenle bu hastalarda cerrahi tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir.



### ■ Tanı Nasıl Konulur?

Kesin tanı kanda SMN gen analizi ile %95-98 oranında konulur (SMN geni DNA analizinde kırılma ya da kopmayı gösterir). Kas biyopsisi, moleküler genetik testin öncesinde tanı amaçlı kullanılmış olsa da; bu yöntem artık sadece şüpheli ya da genetik test sonucu negatif gelmiş olan ve SMA hastalık şikayetleri bulunan hastalarda kullanılmaktadır. Kas hücrelerinde oluşan sinir hücrelerinin yıkımına bağlı değişiklikler elektromyografi (EMG) ile de gösterilebilir. EMG testi sinir ve kas durumunun incelemesinde, SMA hastalığında oluşan hareket sinirleriyle ilgili normal olmayan bulguların kas hastalıklarından kesin olarak ayırt edilmesinde rol oynar.









**Doç. Dr. Coşkun Yazar**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı*