



Spinal müsküler atrofi (SMA)



Spinal musküler atrofi nedir?

SMA – sadece motor sinir hücreleri etkileyen bir rahatsızlık mı?

Spinal musküler atrofi ya da kısaca SMA, yaklaşık 10.000 yenidoğandan birini etkileyen nadir, ilerleyici bir nöromusküler hastalıktır.¹ Bebeklik döneminde ölümlü sonuçlanan en yaygın kalıtsal hastalıktır ve genellikle erken çocukluk döneminde teşhis edilir.²

SMA'da, motor nöronlar olarak adlandırılan kas hareketlerini kontrol eden sinir hücreleri hasar görür ve bu hücrelerin ilerleyici kaybına yol açar.² Sonuç olarak, etkilenen bireyler SMA'nın ana semptomu olan artan kas güçsüzlüğünün yanı sıra kas atrofisi ve felçten muzdarip hale gelir.⁴ Bununla birlikte, motor sinir hücrelerine ek olarak, SMA kalp ve sindirim sistemi gibi diğer organların işlevini de etkiler.

Klinik Tablo

SMA'nın Nedeni

Spinal musküler atrofinin nedeni, SMN1 genindeki bir kayıp veya mutasyon, yani bir değişikliktir. Bu gen "Survival of Motor Neuron" – kısaca SMN – adı verilen proteinin planını oluşturur. SMN çok çeşitli vücut hücrelerinde önemli role sahiptir ve diğer şeylerin yanı sıra sinir hücrelerinin kas hücreleriyle iletişim kurmasını ve kasların doğru şekilde çalışmasını sağlamada çok önemli bir rol oynar.² SMN1 genine ek olarak, insan vücudunda SMN proteini yapmak için ikinci bir gen daha vardır – SMN2 geni. Bununla birlikte, bu genin yardımıyla vücut sadece yaklaşık % 10 fonksiyonel SMN proteini üretebilir.²

Eğer SMN1 geni, SMA'lı kişilerde olduğu gibi gen kusuru nedeniyle başarısız olursa, hayati önem taşıyan SMN proteinini yapmak için geriye sadece SMN2 geni kalır. Yapılabilen SMN proteini miktarı büyük ölçüde SMA'lı bir kişinin SMN2 geninin kaç kopyasına sahip olduğuna bağlıdır. Daha fazla sayıda SMN2 gen kopyasına sahip SMA hastaları genellikle hastalıktan daha az etkilenir.

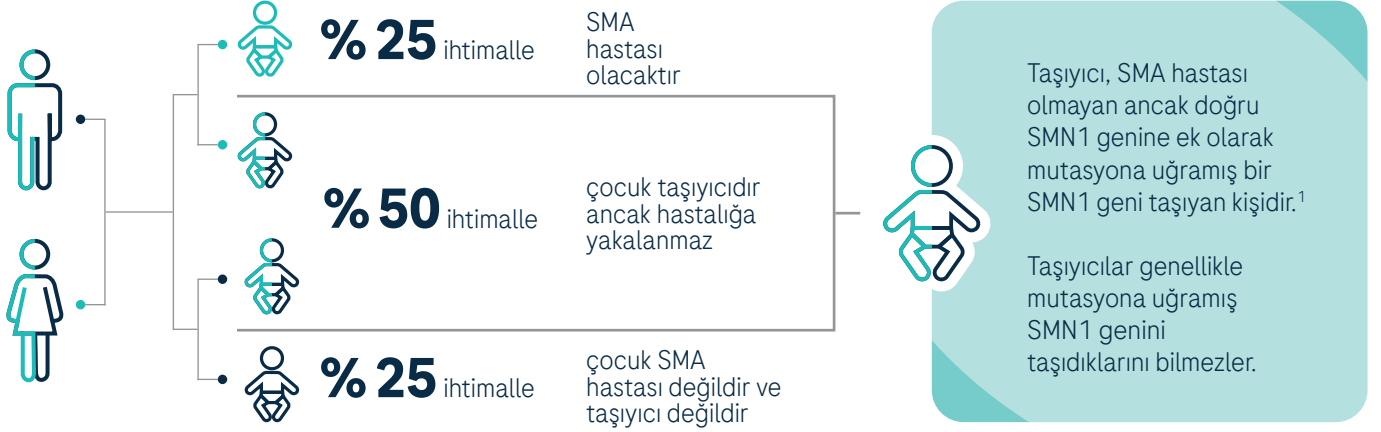
Bu aynı zamanda hastalığın farklı türlerinin ortaya çıkmasına neden olur.²

SMA'da Kalıtım Etkisi

SMA, otozomal resesif olarak adlandırılan bir hastalıktır. Bu, yalnızca anne ve babasından kusurlu SMN1 genini miras alan kişilerde hastalığın ortaya çıkacağı anlamına gelir. Ebeveynlerin her biri bir doğru ve bir kusurlu SMN1 gen kopyasına sahipse ve bu nedenle SMA kalıtsal eğiliminin taşıyıcılarıysa, ortak çocuklarının SMA geliştirme olasılığı % 25'tir. Araştırmalar yaklaşık 50 kişiden 1'inin taşıyıcı olduğunu göstermektedir.¹

Hem SMN1 gen kusurunun insan vücudu üzerindeki etkisi hem de SMA'lı kişiler için potansiyel tedaviler hakkındaki bilgiler son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Roche, araştırma programı aracılığıyla SMA'lı kişiler için yeni tedavi senecekleri geliştirme fırsatını değerlendirmektedir.

Değiştirilmiş geni taşıyan iki kişi çocuk yaparsa, çocuk



SMA – sadece motor sinir hücreleri etkileyen bir rahatsızlık mı?

Şiddetine bağlı olarak, SMN protein eksikliği tüm vücutta etkiler ve çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Bunlar arasında solunum, kardiyovasküler ve sindirim sorunları, disfaji ve kemik kırılma riskinin artmasıyla birlikte kemik

yoğunluğunun azalması yer almaktadır.^{6,7,9,10} Bu belirtiler SMN proteininin vücuttaki her hücrenin önemli temel işlevlerinde yer aldığını göstermektedir.⁸

Şiddeti ne olursa olsun, tüm SMA hastaları işlev kaybı yaşayabilir¹⁰

SMA'nın sonuçları geniş kapsamlıdır



İlerlemeye meyilli hareketlilik kaybı⁴



Kas atrofisi ve zayıflığı⁴



Yutma ve yeme güçlüğü⁴



Kemik komplikasyonları⁹



Solunum yolu komplikasyonları⁶



Olası kardiyovasküler komplikasyonlar¹⁰

Türler

SMA'lı her kişi farklıdır – en yaygın üç SMA türü

En yaygın üç SMA tipi ve farklı özellikleri:

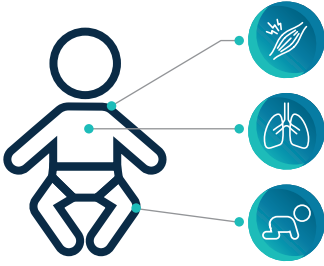
SMA tip 1: SMA genellikle 0 ila 6 aylıkken ortaya çıkar ve bebekler sadece uzanabilir, ancak asla oturamazlar.⁵

SMA tip 2: Genellikle bebekler 6 ila 18 aylıkken etkilenir. Oturabilirler ama asla ayakta duramazlar.⁵

SMA tip 3: SMA genellikle 18 aylıktan sonra bebeklerde ortaya çıkar, ancak ilk olarak erken yetişkinlik döneminde de insanlarda görülebilir. Etkilenen bireyler yürümeyi öğrenir, ancak hastalık ilerledikçe bu yeteneklerini kaybedebilirler.⁵

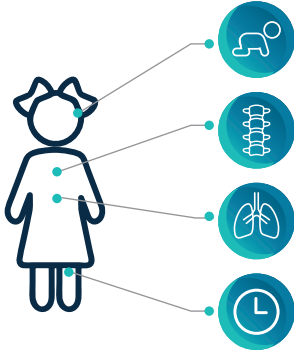
Tipler arasındaki geçişlerin akışkan olduğuna dikkat etmek önemlidir. Her SMA hastası farklıdır.

Mevcut tedavilerin sonucu olarak yeni klinik tablolar ve karakteristik özellikler ortaya çıkmakta, bu yüzden tür bazında yapılan kategorizasyon artık geçerliliğini yitirmiştir.⁵



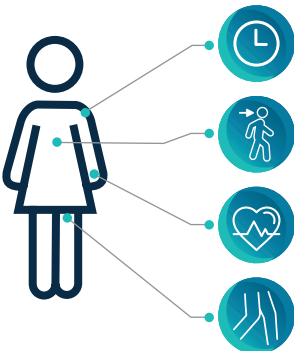
Spinal musküler atrofi Tip 1

SMA tip 1'in ilk belirtileri bebeklerde 6 aylıktan önce ortaya çıkar. Bu ağır formda hastalık kendini belirgin bir hareket edememe durumu ile gösterir. Bebekler genellikle nefes almakta ve yutkunmakta da çok zorlanırlar. Tedavi edilmezse, SMA tip 1'li bebekler yardımsız oturabilme gibi çocuk gelişimindeki önemli motor donum noktalarına asla ulaşamazlar ve genellikle iki yaşına gelmeden akciğer yetmezliğinden ölürlür.⁵



Tip 2 spinal musküler atrofi

SMA tip 2'de ilk belirtiler yaklaşık olarak daha geç ortaya çıkar; genellikle 6–18 ay arasında. SMA tip 2 durumunda, motor gelişim de ciddi şekilde gecikir: çocuklar yardım almadan oturabilseler de pozisyon almak için genellikle desteğe ihtiyaç duyarlar. Terapi olmadan asla ayakta duramayacak veya yürüyemeyeceklerdir. SMA'nın bu türünde yaşam beklentisi de sağlıklı insanlara kıyasla önemli ölçüde azalabilir.⁵



Tip 3 spinal musküler atrofi

SMA tip 3 hastaları hayatlarının en azından bir kısmında ayaktadır. Ancak SMA ilerledikçe bu yeteneklerini tekrar kaybedebilirler. SMA tip 3'teki kas güçsüzlüğü genellikle kollardan ziyade bacaklarda daha belirgindir. SMA tip 3 genellikle 18 aylıktan sonra ortaya çıkar. SMA tip 1 ve 2'nin aksine, SMA tip 3'lü kişiler tedavi edilmese bile büyük ölçüde normal bir yaşam beklentisine sahiptir.⁵

SMA'nın Teşhisi

Tip 1'in ağır formunda, SMA'dan ilk olarak karakteristik fiziksel anormalliklerin gözlemlenmesiyle şüphelenilir. Bunlar arasında her şeyden önce bacaklarda ve kollarda kas güçsüzlüğü yer alır. Özellikle bebeklerde çan şeklindeki göğüs kafesi de spinal kas atrofisinin önemli bir göstergesidir.⁴ SMA hastaları genellikle küçük çocuklar olduğundan, ebeveynler tanı süreciyle ilgili soruların yanıtlanmasında önemli bir rol oynar.

Spinal kas atrofisi nasıl teşhis edilir?

SMA sadece genetik bir test ile güvenilir bir şekilde teşhis edilebilir. Bu amaçla, kan hücrelerini SMN1 genindeki bir

kusur açısından incelemek için etkilenen kişiden kan alınır.

Haziran 2021'den itibaren Avusturya'da tüm yeni doğan bebekler Spinal Kas Atrofisi için taramadan geçirilmektedir. Bu sayede, neredeyse tüm SMA (Spinal Kas Atrofisi) vakaları erken aşamada tespit edilebilmekte; diğer bir deyişle SMA erken tedavi edilebilmekte ve bu durum gelişim olanaklarını iyileştirmektedir.¹¹

Mümkün olan en kısa sürede teşhis ve nedensel bir tedaviye erken başlanması, motor nöron kaybını mümkün olan en iyi şekilde önleyebilir ve SMA hastaları için tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilir.

Tedavi

2017 yılında, spinal kas atrofisi için ilk ilaç tedavisi Avusturya'da kullanıma sunulmuştur.¹² Bu tedavi, SMN2 geninin fonksiyonel SMN proteinine çevrilme sürecini iyileştirerek ("splicing modifikasyonu" olarak adlandırılır) SMN2 geni üzerinden etki eder. Başka bir tedavi 2020 yılında Avusturya'da onaylanmıştır.¹³ Gen tedavisi olarak adlandırılan bu tedavide, modifiye edilmiş bir virüs vücut hücrelerine hatasız bir SMN1 geni ekler. 2021 yılında ilk oral SMA tedavisi onaylanmıştır.¹⁴ Bu tedavi de "splicing modifikasyonu" yaklaşımı ile çalışmakta ve SMN2 geninin pre-mRNA'sının splicing'ini değiştirerek fonksiyonel SMN proteini miktarını artırmaktadır.

Mevcut tüm tedaviler işlevsel SMN proteininin miktarını artırmayı amaçlamaktadır. Diğer tedaviler çeşitli şirketler tarafından geliştirilmektedir.

SMA hastaları için merkezi temas noktası nöropediyatrik veya nörolojik merkezler olmalıdır. Bununla birlikte, hastalığın karmaşıklığı nedeniyle, tedavi kapsamlı, multidisipliner tıbbi bakım gerektirir. En önemli alanlar şunlardır: Beslenme, ortopedi, pulmoner bakım, akut bakım, ilaç tedavisi ve diğer organların bakımı. Buna ek olarak, düzenli fizyoterapi gibi rehabilitasyon önlemleri SMA'lı kişilerin hastalığın seyrini olumlu yönde etkilemesine yardımcı olabilir.⁴

Tedavi seçenekleri nelerdir?

- Hastalık modifiye edici tedaviler (splicing modifiers ve gen terapisi)
- Semptomatik tedavi
- Solunum terapisi
- Fizyoterapi
- Ortopedik tedavi

SMA ile ilgili araştırmalar devam ediyor

Bugüne kadar, SMN protein eksikliğinin sadece kasları kontrol eden sinir hücrelerini değil, aynı zamanda vücuttaki diğer hücrelerin normal fonksiyonlarını da etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır.^{7,15} Bunu göz önünde bulundurmak suretiyle, Roche olarak spinal kas atrofisi üzerine uzun vadeli bir araştırma programı oluşturduk. Amaç, SMA'lı kişilerin yaşamlarını sürdürülebilir bir şekilde iyileştirebilecek en son bulgulara dayalı modern tedavi seçenekleri geliştirmektir.

Referanslar

1. Verhaart IEC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:124.
2. Bowerman M, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech* 2017; 10:943-954.
3. Kölbl H, Müller-Felber W. Gesellschaft für Neuropädiatrie. Leitlinie Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. 2021
4. Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:103-115.
5. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33:831-846.
6. Lipnick SL, et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One* 2019; 14:e0213680.
7. Simone C, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:1003-1020.
8. Farrar MA, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 81:355-368.
9. Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:197-207.
10. Nash LA, et al. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med* 2016; 16:779-792.
11. <https://www.meduniwien.ac.at/hp/neugeborenen-screening/>
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_de.pdf
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evryso-di-epar-product-information_de.pdf
15. Yeo CJJ et al. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*. 2020 Aug;109:12-19.