

FİZİKSEL TIP

OLGU SUNUMU : SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ

CASE REPORT : SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Nurgül Arıncı İNCEL MD*, Meryem SARAÇOĞLU MD*, H. Rana ERDEM MD*, Uzm. Psk. Dilek GÜREL*

*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Spinal müsküler atrofi (SMA), ön boynuz motor hücrelerinin kaybı ve kaslarda güçsüzlük ile karakterize genetik geçişli heterojen bir hastalık grubudur. Fonksiyonel kas liflerinin kaybı sonucu, progressif güçsüzlük, enduransta azalma, vücut yapısında değişiklik, mobilitede ve pulmoner fonksiyonlarda azalma görülür. SMA tip III (Kugelberg Welander Sendromu), 18. ay ve geç ergenlik dönemleri arasında başlayıp yavaş progresyon gösterir ve genellikle normal yaşam süresini etkilemez.

Bu yazı ile Tip III SMA tanısı olan ve rehabilitasyon amacı ile kliniğimize başvuran bir hastanın bulguları eşliğinde bu hastalığın tanı ve tedavisini, son gelişmeleri de araştırarak derlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Spinal müsküler atrofi, Kugelberg-Welander sendromu

SUMMARY

Spinal muscular atrophies (SMA), are a group of mostly inherited disorders selectively affecting the lower motor neuron resulting in progressive muscle atrophy. Loss of functional muscle fiber leads to progressive weakness, decreased endurance, limb contractures, spinal deformity, decrease in mobility and decreased pulmonary function. In type III SMA (Kugelberg Welander Syndrome), the onset is usually late as 18 months - 30 years, with a slower rate of progression.

We aimed here to review the latest literature about spinal muscular atrophies in the light of our patients findings.

Key Words: Spinal muscular atrophy, Kugelberg Welander syndrome

Spinal müsküler atrofi (SMA), ön boynuz motor hücrelerinin kaybı ve kaslarda güçsüzlük ile karakterize genetik geçişli heterojen bir hastalık grubudur (1). Fonksiyonel kas liflerinin kaybı sonucu, progressif güçsüzlük, enduransta azalma, vücut yapısında değişiklik, mobilitede ve pulmoner fonksiyonlarda azalma görülür (2). Hastalığın başlangıç yaşı ve kliniğinin ciddiyeti gözönüne alınarak bu güne kadar SMA'lerin üç tipi tanımlanmıştır. Tip I Werdnig Hoffman hastalığı olarak da bilinir ve özellikle yaşamın ilk yılında erken başlangıç ve ölümle karakterizedir. Kugelberg Welander Sendromu olarak adlandırılan Tip III SMA, 18. ay ve geç ergenlik dönemleri arasında başlayıp yavaş progresyon gösterir ve genellikle normal yaşam süresini etkilemez (3). Tip II SMA'li çocuklarda klinik Tip I'e benzer ancak daha hafif olup, yine de 1. ve 2. dekadlarda ölümle sonuçlanmaktadır.

Tip III SMA tanısı olan ve rehabilitasyon amacı ile kliniğimize başvuran bir hastanın bulguları eşliğinde bu hastalığın tanı ve tedavisini, son gelişmeleri de araştırarak derlemeyi amaçladık.

OLGU

22 yaşında kadın hasta, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine kaslarda ilerleyen güçsüzlük, yürümeye ve merdiven inip çıkmada zorluk nedeni ile başvurdu. Hastanın kendisinden ve ailesinden alınan öyküde iki yaşına kadar gelişiminin normal olarak izlendiği, ilk bulgusunun 2-3 yaşları arasında farkedilen kas güçsüzlüğü olduğu öğrenildi. Hasta bu dönemden sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi kliniği tarafından takip edilmiş. İlk kez 1986 yılında yapılan elektromiyografik (EMG) incelemede yaygın ön boynuz motor tutulumu lehine bulgular (belirgin seyrelme gösteren polifazik dev motor ünit potansiyelleri) görüldüğü rapor edilen ve SMA tip III tanısı alan hastanın 1993 ve 1996 yıllarında da çeşitli merkezlerde yapılan iğne EMG'lerinde SMA tip III tanısının doğrulandığı öğrenildi. Herhangi bir rehabilitasyon programı almayan hasta son 2-3 yıldır kaslarında güçsüzlüğün ilerlediğini, bağımsız yürümekte, oturup kalkmakta ve merdiven inip çıkmada

zorluğun arttığını ve sık sık düşmeye başladığını ifade ediyordu.

Öyküsünden ailede benzer hastalık olmadığı öğrenilen hastanın yüz kasları hariç tüm kaslarında belirgin atrofik görünüm mevcuttu. Bilateral gastroknemius kaslarında psödohipertrofiye bağlı olduğu düşünülen rölatif olarak belirgin kas kitlesi dikkati çekiyordu. Bağımsız ve desteksiz ambule olabiliyordu. Yürüme muayenesinde bilateral Trendelenburg yürüyüşü ile genu rekurvatum ve yetersiz ayakbileği dorsifleksiyonu mevcuttu. Yapılan fizik muayenesinde bilateral alt ekstremitelerinde proksimalde 3+/5, distalde 3+ - 4/5 arası kas kuvveti saptandı. Üst ekstremitelerde bilateral proksimal kaslarda 3/5, sol distal kaslarda 4/5, sağda distalde 3+/5 kas kuvveti mevcuttu. Derin ve yüzeysel duyu muayeneleri normaldi. Alt ve üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmadı. Patolojik refleks saptanmadı. Fasikülasyon gösterilemedi. Kavrama gücü Jamar el dinamometresi ile değerlendirildi ve sağda 15 kg, solda 10 kg olarak ölçüldü.

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, idrar tetkiki, serolojik ve hormonal profili normal sınırlar içindeydi. Biyokimyasal tetkiklerinden sadece kreatin kinaz (CK) yüksek (282 U/L [N:38-174]) olarak bulundu. Akciğer grafisi, EKG normal olarak değerlendirildi. Baryumlu yapılan faringo-ösofageal grafi, pasajın normalden bir miktar yavaş izlendiği şeklinde rapor edildi. Solunum fonksiyon testlerinde, minimal restriktif değişiklikler ile solunum kas kuvvetlerinde azalma ile uyumlu bulgular mevcuttu.

Hastaya bir ay süresince yoğun şekilde tüm eklemlere eklem hareket açıklığı egzersizleri, omuz, diz ve kalça çevresi kaslara kas güçlendirme egzersizleri uygulandı. Denge eğitimi ile birlikte merdiven inip çıkmaya yönelik çalışmalar yapıldı. Solunum egzersizleri öğretildi. Birinci ayın sonunda hastanın özellikle alt ekstremitelerde kas kuvvetlerinde iyileşme saptandı. Bilateral alt ekstremitelerde proksimalinde kas kuvveti 3+/5 kalmakla birlikte, distal kaslarda 4-4+/5 olarak değişiklik gözlemlendi. Ayrıca hastanın kendi ifadesi de oturup kalkmakta ve merdiven çıkmakta daha az zorluk çektiği yönünde idi.

Hastamız ayrıca klinik psikolog tarafından da değerlendirilip desteklendi. Psikolojik değerlendirmede öncelikle depresyon, anksiyete ve kişilik yönünden ayrıntılı görüşme ve testler uygulandı. Hastanın umutsuz, isteksiz ve geleceğe karşı beklentisiz olduğu ayrıca aile desteğinin olmadığı görüldü. Hastanın

anksiyete ve depresyonu ile daha tepkisel düzeyde olan davranışlarını azaltmak üzere psikiyatristin de önerisi ile farmakolojik desteğe karar verildi ve ilaç tedavisine başlandı. Aileden hastanın kendisine en yakın olduğunu ifade ettiği kişilerle görüşülerek hastaya destek olma yolları anlatıldı. Hastanın, tedavide yanlış bilgilerinin yıkıldığını görmesi ve psikolojik yeniden yapılandırma ile tedavisi sonrasında anksiyete ve depresyonunda azalma gözlenmiştir. Kendisiyle daha barışık ve güvenli olarak taburcu edilen hastanın 1. ve 2. aydaki kontrollerinde iyilik durumunun devam etmekte olduğu gösterilmiştir.

TARTIŞMA

SMA hastalığına, SMA defektif geninin tanımlanması ile son birkaç yılda ilgi artmıştır (4). SMA'nın Duchenne müsküler distrofisinden sonra en sık görülen pediatrik nöromüsküler hastalık olduğu ve kistik fibrozisten sonra en sık ikinci fatal otozomal ressesif hastalık olduğu bildirilmektedir (1). Progresif SMA ilk kez 1890'lı yıllarda Werdnig ve Hoffman tarafından infantlarda tanımlanmış olup, bu çocukların spinal kordlarında özellikle servikal ve lomber seviyelerde ön boynuz hücrelerinin kaybı gösterilmiştir. Hastalığın Werdnig Hoffman adı ile anılması 1940 ve 50'lerde başlamıştır. Yine 1950'lerde Kugelberg ve Welander tarafından 17 yaşından önce başlayıp, yavaş ilerleme gösteren SMA tipi tanımlanmış olup, şu anda Kugelberg Welander Sendromu (SMA tip III) olarak adlandırılan bu hastalıktır. İnfantil formdan geç başlama yaşı, yavaş progresyon hızı, bulbar semptomların yokluğu ile ayrılmaktadır. Bu iki tanımlama arasında bulgular ile başvuran çocuklar ise tip II SMA olarak sınıflandırılmıştır (5). Kullanılan klasifikasyon sistemleri yeterince açıklayıcı olmadığından 1992'de Uluslararası SMA Konsorsiyum'u (International SMA Consortium), hastalığı başlangıç yaşı, ölüm yaşı ve hastalık ciddiyeti, ulaşılan maksimum fonksiyon gibi objektif verileri göz önüne alarak sistematik bir yaklaşım ile sınıflandırmaya çalışmıştır (6).

SMA, otozomal ressesif paternde kalıtsal olup, 6000-24100 canlı doğumda bir görülmektedir. 1/40 oranında taşıyıcılık olduğu tahmin edilmektedir. Tip II ve III hastalıkların oranı erkeklerde kızlara göre biraz daha fazladır. SMA gelişiminde sorumlu gen 5. kromozomun uzun kolu üzerinde yerleşmektedir (5q13). Fonksiyonu tam bilinmeyen "survival motor neuron" (SMN) geni hastaların %98'inden fazlasında delesyon göstermektedir (7). Henüz delesyonların derecesi ve fenotip arasındaki ilişki hakkında kesin kanıtlar yoktur (6). Ancak

genin tanımlanmış olması , prenatal tanı açısından önemli bir basamaktır. SMA'nın görüldüğü aileler bu yıpratıcı ve tedavisi mümkün olmayan hastalığın tekrarı ile %25 oranında karşılaşabilmektedir (3). Bu nedenle prenatal tanı ve genetik danışmalık çok önemlidir.

Kronik SMA genellikle 18 ay-3.dekadlar arasında başlar. Literatürde 1-46 yaşlar arasında başlangıç bildirilmiş olup, bu hastalarda tanı 3- 66 yaş arasında konulmuştur (8). Bebeklik ve çocukluk dönemlerinde motor gelişimin önemli basamakları gecikebilir Bizim hastamızda da tanı bu gecikmenin aile tarafından farkedilmesi sonrasında konulmuştur. Tip III SMA'li hastalar diğerlerinden farklı olarak yardımsız yürüyebilirler. SMA'lerin bazı karakteristik özellikleri tip III için de geçerlidir. Güçsüzlük mutlaka simetrik olup, hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma ve kas fasikülasyonları ile birlikte (2). Fasikülasyonlar ekstremiteler ve toraks duvarında görülebilir-se de, biz hastamızda fasikülasyon saptayamadık. Tip III SMA li hastalarda zayıflık genel olarak proksimal kaslarda distalden daha belirgin olup, alt ekstremiteler, üst ekstremitelere göre daha ciddi etkilenir (9). Bu patern bizim hastamızda da görülmektedir. Lomber lordoz abartılı olup, kalça ekstansiyon zayıflığına bağlı olarak anterior pelvik tilt görülür. Skolyoz SMA III de daha seyrek ve hafif olarak görülse de özellikle tekerlekli sandalye kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (6). Kalça abduktör zayıflığına bağlı yürüme paterni pelvik düşme ve lateral gövde eğilimi ile tipiktir. Gowers bulgusu pozitif olabilir. Baldırda psödohipertrofi gelişebilir, özellikle bizim hastamız gibi kasların ileri derecede atrofik olduğu vakalarda bu daha çok göze çarpabilir. SMA'yi diğer nöromüsküler hastalıklardan ayıran bazı karakteristik özellikler de vardır. Yüz kasları ve diafram genellikle korunmuştur. Duysal fonksiyonlar normaldir (1). Öksürük yolu ile sekresyonların temizlenmesi de interkostal ve abdominal kasların aktivitesini gerektirdiğinden, SMA'li hastalarda ventilasyon bozuklukları da görülür.

Zerres ve Rudnik Schoneborn tip III SMA hastalığı olan hastaları da iki alt gruba ayırmışlardır. 3 yaşından önce başlayan ve desteksiz yürüyebilen hastalar Tip III a, 3-30 yaşları arasında başlayan ve bağımsız yürüyebilen hastalar Tip III b olarak sınıflandırılmıştır (2). Öyküsünü gözönüne aldığımızda 2 -3 yaşları arasında tanı alan hastamızı tip IIIa olarak değerlendirdik.

Russman ve arkadaşları izledikleri 159 hastada SMA tip II ve

III'de fonksiyonel kayıp için geçen zamanın, hastaların eriştikleri maksimum fonksiyon ile ters orantılı olduğunu fark etmişlerdir (10).

Kesin tanı elektrodagnostik yöntemler ve histolojik inceleme ile konulabilir. Histolojik incelemede özellikle servikal ve lomber bölgede spinal kordda ön boynuz hücre harabiyeti saptanır. Kas biyopsisi ile lif çaplarının atrofiden hipertrofiye kadar değişen bir yelpaze içinde oldukları gösterilmiştir. Elektron mikroskopta sarkomerlerin organizasyon bozuklukları, triadların sayısında artış ve filaman demetleri saptanmıştır (5).

SMA erken dönemlerinde motor sinir iletim hızı normal olabilir ancak ön boynuz hücreleri kaybedildiğinde hızlı iletim liflerinin kaybına bağlı olarak azalır. Duysal sinir iletim hızı genellikle normal kalır. Kollateral oluşumu ön boynuz hücre kaybına yetişemediğinden motor aksiyon potansiyelleri progresif olarak azalır (5). İğne EMG'sinde akut denervasyon bulguları olan fibrilasyon ve keskin pozitif dalgalar görülebilir. Ancak özellikle Kugelberg varyantında kollateraller kası innerve eder ve sadece ciddi etkilenen hastalarda, ortalama %60 hastada anormal spontan potansiyeller görülür. Giriş aktivitesi, kasın yerini yağ ve fibröz dokunun alması ile azalır. Motor ünit potansiyellerinin sayısı da azalır.

SMA için günümüzde etkin bir tedavi yöntemi bilinmemektedir. Şu an için deneysel bazdaki tedavi yaklaşımları mevcuttur. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında Na- Bütirat ile farelerde spinal kord motor nöronlarında SMN proteininde artış ve klinik semptomlarda belirgin düzelme sağlanmıştır (11). TRH tedavisi yapılan tip I hastalıklı 3 infanta TRH etkinliği gösterilememiş ancak, tip II ve III lü çocuklarda motor fonksiyon ve EMG bulgularında düzelme olmuştur. TRH'nin spinal ön boynuz motor hücrelerinde nörotropik etkili olduğu düşünülmektedir (12). Yine gelecek vaad eden tedavi yaklaşımlarından biri çeşitli büyüme faktörlerinin (growth factor-GF) kullanımınıdır. Nöronal ve nonnöronal GF tipleri dejeneratif nöromüsküler hastalıkların tedavisi için umut vermektedir. "Nerve growth factor" ve "brain derived neurotropic factor" gibi nörotropin ailesinden olan faktörlerin nöronları desteklediği gösterilmiştir (5). Glutamatın nöronal hasardan sorumlu olduğu düşünülmekte ve motor nöron hastalığı olan kişilerde fazla bulunmaktadır. Glutamik asidin presinaptik inhibitörü olan riluzol de öncelikle ALS olmak üzere bu tip hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır.

Tüm bu gelişmelere rağmen kesin tedavisi bilinmeyen bu hastalığın izleminde hastalarda gelişen komplikasyonların iyi değerlendirilmesi ve mümkün olan en fazla yardımın sağlanması esas olmalıdır. Bu hastalarda disabilitayı en aza indirecek rehabilitasyon yaklaşımları, yaşam kalitesini ve toplumla entegrasyonu artırabilir.

Tip III SMA'li hastalar için özel bir egzersiz programı mevcut değildir, ancak nöromusküler hastalıklarda uygulanan bazı temel prensipler geçerlidir. Egzersiz planlanmasında hastalığın tipinin yanısıra çocuğun gelişimsel durumu da gözönüne alınmalıdır. Tip III SMA'li hastalar genellikle mobilize olduklarından güçlendirme egzersizlerini içeren ev programı verilebilir. Son zamanlarda gözetim altında ve yüksek dirençle uygulanan egzersizlerin kas zayıflığını artırdığı, evde daha ılımlı submaksimal egzersiz programı uygulamanın başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Yine evde aerobik egzersiz uygulamaları da önerilebilir (5). Yapılan bir çalışmada 50 SMA'li hastada (tip II ve III) konvansiyonel tedavilere eklenen hidroterapinin hastanın günlük yaşam aktivitelerinde büyük gelişme sağladığı gösterilmiştir (13). Kontraktürlerin önlenmesi, erken tanı ve pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri ve splintleme gibi yaklaşımların erken başlatılmasına bağlıdır.

SMA'li hastalarda skolyoz gelişebilir. Tip III'de nadir olmakla birlikte özellikle tekerlekli sandalyeye bağımlı hastalarda görülür ve hem estetik hem de respiratuvar problemlere yol açar. Bu durumda korseleme ve egzersiz tedavisi ile birlikte multidisipliner bir yaklaşım ile ortopedik girişim önerilebilir (2,5). Obezite rölaf olarak sedanter yaşam şekline sekonder olarak görülmektedir (2). Beslenmeye dikkat edilmesi yeterli vitamin ve mineral alınması açısından da önemlidir. Bu hastalarda osteoporoz da görülebilir. İleri evrelerde immobil olan hastalarda ayrıca tromboflebit, pulmoner emboli, konstipasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Respiratuvar komplikasyonlar diğer SMA tiplerinde ön planda iken tip II de daha hafif problemler ortaya çıkar. Baseline pulmoner fonksiyon testi sağlanıp, yıllık kontroller yapılmalıdır.

SMA, bir asırdan uzun zamandır tanımlanmış bir hastalık olmakla birlikte, hastalık patogenezi ve tedavi konusunda bilgilerimiz çok yetersizdir. Bu hastaların tanı ve tedavisindeki gelişmeler devam etmektedir. Sonuçta geleneksel rehabilitasyon yaklaşımları, yeni gelişmeler ile kombine edildiğinde çok daha başarılı sonuçların ortaya çıkacağını düşünmekteyiz

KAYNAKLAR:

1. Talbot K. Progressive Spinal Muscular Atrophy. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 545-554.
2. McDonald CM. Neuromuscular diseases. In: Molnar GE; Alexander MA. eds. *Pediatric Rehabilitation*, Philadelphia, Hanley & Belfus, 1999: 289-330.
3. Raymond FL. Spinal muscular atrophy of childhood:genetics. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 419-20.
4. Willig TN, Bach JR, Rouffet MJ et al. Correlation of flexion contractures with upper extremity function and pain for spinal muscular atrophy and congenital myopathy patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74(1): 33-8.
5. Strober JB, Tennekoon GI. Progressive muscular atrophies. *J Child Neurol* 1999; 14(11): 691-5.
6. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forresy E, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy:569 patients. *J Neurol Sci* 1997; 146(1): 67-72.
7. Talbot K, Davies KE. Spinal muscular atrophy. *Semin Neurol* 2001; 21(2): 189-97.
8. Dorsher PT, Sinaki M, Mulder DW, Litchy WJ, Ilstrup DM. Wohlfart-Kugelberg-Welander syndrome: serum creatine kinase and functional outcome *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72(8): 587-91.
9. Kroksmark AK, Beckung E, Tuulinius M. Muscle strength and motor function in children and adolescents with spinal muscular atrophy II and III. *European J Paediatr Neurol* 2001; 5(5): 191-8.
10. Russmann BS, Buncher CR, White MS. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. *Neurology* 1996; 47: 973-76.
11. Chang JG, Hsieh-Li HM, Jong YJ, Wang NM, Tsai CH, Li H. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Natl Acad Sci USA* 2001; 14-98(17): 9808-13.
12. Takeuchi Y, Miyanomae Y, Komatsu H, Oomizono Y, Nishimura A, Okano S, Nishiki T, Sawada T. Efficacy of thyrotropin releasing hormone in the treatment of spinal muscular atrophy. *J Child neurol* 1994; 9(3): 287-9.
13. Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy II and III. Evaluation of 150 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54(3): 402-6.