

Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Otonomik Disfonksiyon Bulguları

Autonomic Dysfunction in Spinal Muscular Atrophy

 Betül DİLER DURGUT^a,
 Beril DİLBER^a,
 Elif ACAR ARSLAN^a,
 Sevim ŞAHİN^a,
 Tülay KAMAŞAK^a,
 Embiya DİLBER^b,
 Ali CANSU^a

^aÇocuk Nörolojisi BD,
^bÇocuk Kardiyolojisi BD,
 Karadeniz Teknik Üniversitesi
 Tıp Fakültesi,
 Trabzon, TÜRKİYE

Received: 19.03.2018
 Received in revised form: 18.06.2018
 Accepted: 20.06.2018
 Available online: 28.02.2019

Correspondence:
 Betül DİLER DURGUT
 Karadeniz Teknik Üniversitesi
 Tıp Fakültesi,
 Çocuk Nörolojisi BD, Trabzon,
 TÜRKİYE/TURKEY
 betuldir@hotmail.com

ÖZET Spinal musküler atrofi (SMA); beyin sapı ve spinal kordda motor nöron dejenerasyonu ile seyreden dejeneratif, genetik bir hastalıktır. SMA'nın motor nöron hastalığı olması yanı sıra sistemik tutulum yapan bir hastalık olduğunu bildiren klinik ve hayvan çalışmaları artmaktadır. Otonom sinir sistemi tutulumu da bu sistemik tutulumlardan biridir. SMA Tip 1 hastalarında, otonomik disfonksiyon nadiren görülmektedir ve genellikle uzun dönem yaşayan hastalarda ileri dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde, son 10 yılda SMA Tip 1 tanısı ile izlem altında olan olgulardan otonomik disfonksiyon bulguları ortaya çıkan 3 olgu sunulmuştur. Olguların hipertansiyon, taşikardi, flushing, kabızlık bulguları vardı. Yapılan elektrokardiyografi, metabolik değerlendirme, enfeksiyon parametrelerinde bulgularını açıklayacak bozukluk saptanmamıştı. Olgular taşikardi nedeni ile başlanan propranolol tedavisinden fayda görmüştür. SMA hastalarında ortaya çıkan hipertansiyon, taşikardi, flushing gibi otonom disfonksiyon bulgularının primer hastalığa bağlı olabileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Spinal musküler atrofi; otonomik disfonksiyon; taşikardi; hipertansiyon

ABSTRACT Spinal muscular atrophy (SMA); is a degenerative, genetic disease with degeneration of motor neurons in brain stem and spinal cord. The incidence of systemic involvement of SMA in addition to motor neuron disease have increased in clinical and animal studies. Autonomic nervous system involvement is also one of these systemic manifestations. In patients with SMA type 1, autonomic dysfunction is rarely seen and usually occurs in long-term surviving patients. In our clinic, we presented 3 patients who had autonomic dysfunction with SMA type 1, in the last 10 years. The patients had hypertension, tachycardia, flushing, constipation. No abnormality was detected in the electrocardiography, metabolic evaluation, infection parameters. Patients with tachycardia benefited from propranolol treatment. It should be kept in mind that findings of autonomic dysfunction such as hypertension, tachycardia and flushing in SMA patients may be due to primary disease.

Keywords: Spinal muscular atrophy; autonomic nervous system diseases; tachycardia; hypertension

Spinal musküler atrofi (SMA); beyin sapı ve spinal kordda motor nöron dejenerasyonuna bağlı olarak güçsüzlük, kas atrofisi ve dilde fasikülasyon ile seyreden dejeneratif, genetik bir hastalıktır. SMA'nın motor nöron hastalığı yanı sıra sistemik tutulum yapan bir hastalık olduğunu bildiren klinik ve hayvan çalışmaları artmaktadır.^{1,2} Otonom sinir sistemi tutulumu da bu sistemik tutulumlardan biridir. Kalp, enterik sinir sistemi, metabolik/endokrin (Örneğin; pankreas), lenfatik, kemik ve üreme sisteminde de bulgular ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Hastalığa 5q kromozomunda yer alan Survival Motor Neuron-1 (*SMN1*) gen kaybı neden olur. Aynı bölgede ifade edilen *SMN2* geni de *SMN1* geninin kodladığına benzer bir protein kodlamaktadır, fakat SMN 2 protein fonksiyonu daha düşüktür. SMN 2 kopya sayısı, klinik bulgular ve hastalığın ortaya çıkma yaşı ile birlikte hastalığın tipini belirlemektedir.¹⁻⁴

SMA Tip 1 bir hastalarında, otonomik disfonksiyon nadiren görülmektedir.³ Bu çalışmada; son 10 yılda kliniğimizde SMA Tip 1 tanısı ile izlem altında olan, otonomik disfonksiyonu bulunan ve bulguları tedavi ile düzelen üç SMA Tip 1 olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Altı aylık kız olgu; dört aylıkken SMA tanısı almış. 5 aylıkken trakeostomi açılmış ve perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) kateteri takılmış. İkiz eşi olan ve ev tipi mekanik ventilatörde takip edilen olgu, solunum sıkıntısı ve bronşiyolit tanıları ile servise yatırılmış. Ventolin, atrovent ve steroid tedavisi alan olgunun, ventolin ve steroid tedavisinin 7. gününde birkaç saat süren hipertansiyon atakları olması üzerine çocuk nöroloji bölümüne danışılmıştır. Olgunun tansiyon değerleri yaşa göre 97. persentil üzerinde seyretmekte idi ve hipertansif dönemlere taşikardi ve flushing eşlik etmekteydi. Dakika solunum sayısı normal sınırlarda olan olgunun, hipertansif dönemleri, uyku uyanıklık döngüsü, tedavi saati, aspirasyon dönemleri ile ilişkisizdi. Olgunun kan gazı, hemogram, biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda saptandı. Yapılan elektrokardiyografi incelemesi normal bulundu. Başlanan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü [angiotensin converting enzyme (ACE)] tedavisine rağmen tansiyon değerleri yüksek seyretti. Otonomik disfonksiyon düşünülerek ACE inhibitörü kesilerek 1 mg/kg/gün propranolol başlandı. Propranolol tedavisi sonrası olgunun tansiyon izlemi normal seyretti, flushing bulgusu tekrarlamadı.

OLGU 2

Yedi aylık kız olgu, dört aylıkken SMA tanısı almış. İkiz eşi, birinci olgunun kardeşi. PEG kateteri ve trakeostomi açılmak üzere servise yatırılmış. Olgunun operasyon sonrası çekilen ayakta direkt batın grafisinde gaz gölgesi gözükmemiş. Bir gün sonra kusma şikâyeti eklenmiş. Bu şikâyetlerinin pilor ödemi ve mide boşalmasında gecikmeye bağlı olduğu düşünülerek motilium, zantac ve eritromisin başlanmış. Fakat tedaviye rağmen olgu tam enteral beslenmeyi tolere edememiş. Olgu, hipertansif seyretmesi üzerine çocuk nöroloji bölümüne danışılmıştır. Olgunun hipertansif dönemlerine flushing eşlik etmekte idi. Kliniğini açıklayacak metabolik bozukluğu yoktu. İkiz eşine bir ay önce otonomik disfonksiyon düşünülerek propranolol başlanmıştı ve klinik yanıt alınmıştı. Olguya 1 mg/kg/gün propranolol tedavisi başlandı ve tedavinin ikinci gününden sonra tansiyon değerleri normal seyretti. Olgunun propranolol tedavisi sonrası beslenme intoleransı azaldı ve tam enteral beslenmeye geçildi. Gastrik boşalma zamanının uzaması da otonomik disfonksiyonun göstergesi olarak düşünülmüştür.

OLGU 3

On bir aylık kız olgu, iki aylıkken SMA tanısı almış. Dört doz nusinersen tedavisi alan olgu, pnömoni tanısı ile servise yatırılmış. Yatış sırasında taşikardi ve takipnesi olan olgunun, tedavinin 7. gününde dakika solunum sayısı normale dönmüş, fakat taşikardisinin devam etmesi üzerine çocuk nöroloji bölümüne danışılmıştır. Taşikardisinin dış uyaranlardan bağımsız olması ve metabolik durumunun stabil olması nedeni ile otonomik disfonksiyon düşünülmüştür. Olgunun elektrokardiyografisi normal saptandı. Propranolol 1 mg/kg/gün başlandı. Tedavinin 3. gününden sonra olgunun taşikardisi olmadı.

TARTIŞMA

SMA hastalığı, *SMN* gen kaybı nedeni ile ortaya çıkmaktadır. *SMN* proteini, ribonükleoprotein (snRNP) biyogenezi ve nöronlardaki RNP trafiği ile ilişkilidir ve böylelikle global gen ekspresyonunda etkilidir.^{4,5} RNP'ler "splicing" mekanizmasının yapı taşlarıdır ve tüm dokularda gereklidir. Embriyoge-

nez boyunca çoğu dokularda SMN ekspresyonunun yüksek seviyede olduğu bilinmektedir.⁶ SMN ekspresyonunun birçok dokuda yüksek seviyede olması, SMA hastalığının sistemik tutulum yapabileceği fikrini desteklemektedir.

SMN proteinin embriyogenezde birçok dokuda ifade edilmesi; periferik organ tutulumunun sadece nöronal hasar ve kas atrofisine bağlı değil, SMN protein kaybına da bağlı olduğunu düşündürmektedir. SMN2 kopya sayısının az olduğu hastalarda daha ağır klinik bulguların ortaya çıkması da periferik organ tutulumunda SMN proteinin rolünü ortaya koymaktadır. Kalp kusurlarının büyük çoğunluğu tek SMN2 kopya sayılı SMA Tip 1 hastalarında bildirilmiştir.¹ Bazı hastalarda görülen terminal bölge ve kulak nekrozu da SMN2 kopya sayısı ile ilişkilendirilmiştir.

Otomon sinir sistemi SMA hastalarında tutulan sistemlerden biridir. Heier ve ark., SMN Delta 7 SMA fare modellerinde miyokard tutulumu ve otonomik disfonksiyon olduğunu göstermişlerdir.⁷ Biondi ve ark. ise wild-tip ve ve Tip 2 SMA hayvan modellerinde (SmnDelta7/-7; SMN2+/-) yaptıkları çalışmada; kardiyak ve solunum fonksiyonlarının bozulduğunu, fakat sempatik aktivitede sorun olmadığını, kalp hızı değişikliklerinin kardiyak iletim defektlerine bağlı olduğunu savunmuşlardır.⁸

Uzun yaşayan Tip 1 SMA hastalarında otonomik sinir sistemi tutulumu daha sıktır. Hachiya ve ark., bu hastalarda; kan basıncı ölçümü, kalp tepesindeki dalgalanmalar, taşikardi ve tilt testi sırasında plazma katekolamin artışı ve parmakta soğukla indüklenen vazodilatasyon yanıtının anormal olduğu 3 hasta bildirmişlerdir.³

Olgularımızda taşikardi, fluktuasyon gösteren tansiyon değerleri ve buna eşlik eden flushing ve beslenme intoleransı bulguları nedeni ile otonomik disfonksiyon düşünülmüştür. Olgulara başlanan propranolol tedavisi ile olgunun taşikardi ve hipertansiyon bulgularının düzelmesinin bunu desteklediği düşünülmektedir. İkinci olgumuzda, beslenme intoleransı öncelikli olarak pilor ödeminin, mide boşalmasında gecikme gibi sebeplere bağlı olabileceği düşünülmüştür, fakat bunlara yö-

nelik verilen tedaviler ile klinikte belirgin bir düzelme saptanmamıştır. Propranolol başlandıktan sonra ise olgunun beslenme intoleransı kısa sürede düzelmiş ve hastane yatışından önce ortaya çıkan kabızlık şikâyetinde de azalma olmuştur. Bu sebeple gastrointestinal bulguların da otonomik disfonksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son 10 yılda kliniğimizde SMA tanısı ile görülen 46 hastanın üçünde otonomik disfonksiyon saptanmıştır. Fakat 46 hastanın 17'si düzenli kontrollerine gelmeyen veya izlemlerine dış merkezde devam eden hastalardır. Bu sebeple otonomik disfonksiyon açısından oran vermenin yanıltıcı olduğu düşünülmektedir. Literatürde de SMA hastalarında görülen otonomik disfonksiyon bulgularının oranına dair net veri bulunmamaktadır. Messina ve ark.nın çalışmasında; terleme, tremor, gastrointestinal bulgular gibi semptomları olan SMA Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 tanılı 10'ar hastada tilt testi ile (26/30) ortostatik hipotansiyon saptanmıştır ve SMA hastalarının adrenerjik bir hiperaktiviteye sahip olabileceği ve bu hipotezi destekleyecek geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.⁹

Bu çalışmada, SMA Tip 1 tanılı hastalarda otonom disfonksiyon bulgularının ortaya çıkabileceğine ve bu bulguların primer hastalıkla ilişkilendirilebileceğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Otonomik disfonksiyon SMA hastalarında taşikardi/bradikardi, kan basıncı dalgalanmaları, hiperhidrozis, gastroözofagial reflü, konstipasyon ve gecikmiş mide boşalımı, vasküler perfüzyon anormallikleri ve parmakta soğukla indüklenen vazodilatasyon yanıtının anormal olması ile ortaya çıkabilmektedir.¹⁰ Bulgularının nonspesifik olmasının otonomik disfonksiyonun az tanınmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Embiya Dilber, Beril Dilber; **Tasarım:** Betül Diler Durgut, Beril Dilber; **Denetleme/Danışmanlık:** Embiya Dilber, Ali Cansu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Betül Diler Durgut, Tülay Kamaşak, Sevim Şahin, Elif Acar Arslan; **Analiz ve/veya Yorum:** Betül Diler Durgut, Elif Acar Arslan; **Kaynak Taraması:** Betül Diler Durgut, Beril Dilber, Sevim Şahin; **Makalenin Yazımı:** Betül Diler Durgut; **Eleştirel İnceleme:** Ali Cansu.

KAYNAKLAR

- Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? J Anat. 2014;224(1):15-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nash LA, Burns JK, Chardon JW, Kothary R, Parks RJ. Spinal muscular atrophy: more than a disease of motor neurons? Curr Mol Med. 2016;16(9):779-92. [Crossref] [PubMed]
- Hachiya Y, Arai H, Hayashi M, Kumada S, Furushima W, Ohtsuka E, et al. Autonomic dysfunction in cases of spinal muscular atrophy type 1 with long survival. Brain Dev. 2005;27(8):574-8. [Crossref] [PubMed]
- Liu Q, Fischer U, Wang F, Dreyfuss G. The spinal muscular atrophy disease gene product, SMN, and its associated protein SIP1 are in a complex with spliceosomal snRNP proteins. Cell. 1997;90(6):1013-21. [Crossref]
- Zhang HL, Pan F, Hong D, Shenoy SM, Singer RH, Bassell GJ. Active transport of the survival motor neuron protein and the role of exon-7 in cytoplasmic localization. J Neurosci. 2003;23(16):6627-37. [Crossref] [PubMed]
- Novelli G, Calzà L, Amicucci P, Giardino L, Pozza M, Silani V, et al. Expression study of survival motor neuron gene in human fetal tissues. Biochem Mol Med. 1997;61(1):102-6. [Crossref] [PubMed]
- Heier CR, Satta R, Lutz C, DiDonato CJ. Arrhythmia and cardiac defects are a feature of spinal muscular atrophy model mice. Hum Mol Genet. 2010;19(20):3906-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Biondi O, Lopes P, Desseille C, Branchu J, Chali F, Ben Salah A, et al. Physical exercise reduces cardiac defects in type 2 spinal muscular atrophy-like mice. J Physiol. 2012;590(22):5907-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Messina S, Sframeli M, Vita G, Stancanelli C, Terranova C, Rizzo E, et al. Autonomic nervous system involvement in spinal muscular atrophy type 1, 2 and 3. Neuro-muskuler Disorders. 2017;27(2):133-4. [Crossref]
- Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araujo, Igor Prufer de Queiroz Campos Araujo, Abelardo de Queiroz Campos Araujo. Autonomic nervous system dysfunction in motor neuron diseases. J Rare Dis Res Treat. 2018;3(1):1-5. [Crossref]