

## SPINAALNE LIHASATROOFIA

ORPHA: 253300, 253550, 253400, 271150 OMIM 83330, 83418, 83419, 83420

**Esinemissagedus** Eestis 1: 8286, maailmas 1:10 000

### Ülevaade

Spinaalne lihasatroofia (ingl. k *spinal muscular atrophy*, SMA) on harvaesinev geneetiline autosoom-retsessiivse pärilikkusega neuromuskulaarne haigus, mida iseloomustab seljaaju närvirakkude degeneratsioon ja sellest tulenev progresseeruvalt süvenev sümmeetriline lihasnõrkus.

### Tekkepõhjused

Inimese pärilik informatsioon on kirjapandud ja kokku pakitud kromosoomidesse, mis asuvad kõikides keharakkudes. Geen on DNA lõik kromosoomis, mis määrab päriliku tunnuse. Spinaalset lihasatroofiat põhjustavad haigusseoselised muutused viiendas kromosoomis paiknevas *SMN1* (ingl. k *survival motor neuron 1*) geenis. Haigusseoselised muutused *SMN1* geenis põhjustavad motoneuroni ellujäämiseks vajaliku SMN-valgu puudulikkust või taseme langust, mis viib seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioonini ja elektriliste impulsside ülekande häirumiseni kesknärvisüsteemilt lihaselundkonnale. Sellega kaasneb sümmeetriline jäsemete ja kehatüve vöötlihaste atroofia, motoorse funktsiooni kadumine ning hingamispuudulikkus. Spinaalse lihasatroofia avaldumise aeg ja raskus sõltuvad *SMN2* geeni koopiaarvust. Haigus avaldub hiljem ning kergemal kujul, kui *SMN2* geeni koopiaid on kolm või enam.

### Kliiniline pilt

Haigusel on mitmeid erinevaid avaldumisvorme ja alatüüpe, klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel, sümptomite raskus ja saavutatud motoorne funktsioon. Üldiselt on sümptomite avaldumine ja SMA raskusaste korrelatsioonis *SMN2* geeni koopiate arvuga. Eristatakse viit SMA alavormi: SMA 0-IV (SMA 0 patsientidel esineb üks *SMN2* geeni koopia, SMA I patsientidel üldiselt kaks *SMN2* geeni koopiat, SMA II patsientidel üldiselt kolm *SMN2* geeni koopiat jne). Kõige raskemad vormid on SMA 0 ja SMA I. SMA ei mõjuta tundlikkust, emotsionaalsust ja teadvust.

Viimastel aastatel kasutusele võetud teraapiad on muutnud haiguse fenotüüpi ehk avaldumist ning ravisaajate seas pole enam võimalik täpselt SMA alavorme eristada ainult avaldumise ajast ja motoorika arengust sõltuvalt. Pigem on fookus patsiendi funktsionaalsel staatusel (mitteistuja, istuja või kõndija) ning ravimivastusel (kas patsiendi seisund ravimi toimele halveneb, jääb samaks või paraneb).

All olevas tabelis on toodud SMA alavormide kirjeldused.

Tabel 1. SMA alavormid.

Alavorm	Protsent kõigist patsientidest	Kliiniline pilt
SMA 0	Alla 1%	<i>Sümptomid algavad sageli enne sündi. Iseloomulik on üldine nõrkus, hüpotoonia, hingamis- ja köhimisraskused, söömishäired ning krambid. Elueaks ilma ravita prognoositakse paar päeva kuni mõni nädal. Sageli esineb patsientidel vaid üks koopia SMN2 geeni.</i>
SMA I	45%	<i>Varasem nimetus Werdnig-Hoffmanni haigus. Sümptomid algavad enne kuuendat elukuud ning keskmine eluiga ilma ravita on alla kahe aasta. Iseloomulik on jäsemete sümmeetriline proksimaalne nõrkus, väljendunud lihashüpotoonia ja kiiresti arenevad atroofiad. Nad ei suuda iseseisvalt istuda, haaratud on ka neelamis- ja hingamiselundkond.</i>
SMA II	30%	<i>(Ka Dubovitzi haigus). Algab 6.-18. elukuua vahepeal, iseloomulik on proksimaalne lihasnõrkus, treemor kätes, skolioos, keele fastsikulatsioonid ja sageli hingamishäired. Areng aeglustub ja tekib motoorsete oskuste taandareng. Haiged suudavad ise istuda, aga mitte iseseisvalt seista ega kõndida. Sageli on neil lühenenud eluiga hingamisraskuste tõttu.</i>
SMA III	15%	<i>(Ka juveniilne ehk Kugelberg-Welanderi haigus). Algab pärast 18. elukuud. On aeglasema kuluga ja jaguneb kaheks: SMA IIIa ja IIIb. Patsiendid, kes haigestuvad enne kolmandat eluaastat (SMA IIIa), enamasti 15-aastaselt enam ei kõnni, kuid patsiendid, kes haigestuvad pärast kolmandat eluaastat (SMA IIIb), kõnnivad tõenäoliselt ka 50. eluaastates. Iseloomulik on lihasnõrkus vaagnavöötmes ja reielihastes. Esinevad raskused istuvast asendist tõusmisel ja trepist käimisel. Eluiga on normaalne.</i>
SMA IV	Alla 5%	<i>Sümptomid algavad pärast 20. eluaastat. Haigusest haaratud isik liigub iseseisvalt, aga varieerub kerge nõrkus. Eluiga on normaalne.</i>

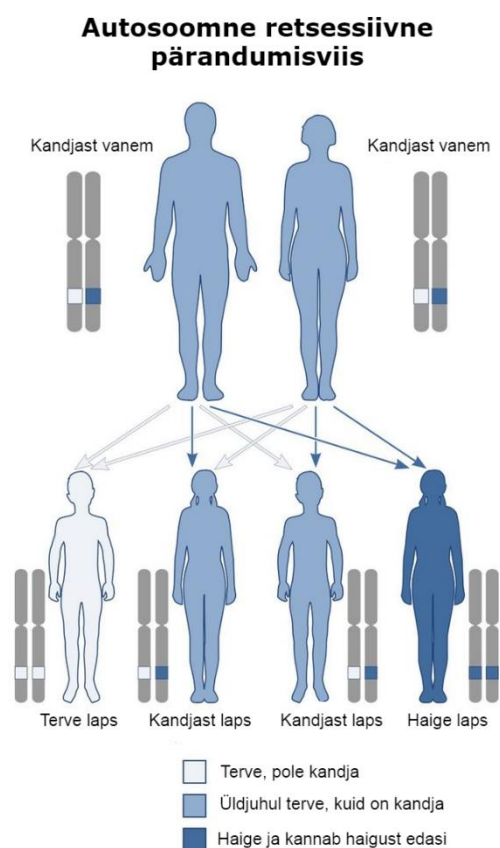
### Pärandumine

Spinaalne lihasatroofia pärandub edasi autosoom-retsessiivsel teel. Autosoomne tähendab, et muutus on autosoomses kromosoomis, mis on olemas nii mehel kui naisel ning seetõttu mõjutab haigus mõlemat sugu võrdselt. Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunud on mõlemas geenialleelis ehk geenikoopias haigust põhjustav muutus. Sellisel juhul kannab patsiendi kumbki vanem ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on muutuseta ja vanematel seega haigus ei avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks.

Spinaalse lihasatroofiaga isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

- kui partner kannab samuti ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%;

- kui partner on samuti homosügoot ehk haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%;
- kui partner ei kanna haigusseoselist muutust, siis väga madal, risk on võrreldav tavapopulatsiooni riskiga.



Joonis 1. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

### Ravi ja prognoos

Spinaalsel lihasatroofia raviks on maailmas kasutusel oligonukleotiid teraapia (*Spinraza* ja *Risdiplam*) ning geeniteraapia *Zolgensma*. *Risdiplam* on Eestis kasutusel SMA raviks. Ravimite abil on võimalik oluliselt parandada SMA patsientide elukvaliteeti ja suurendada tõenäosust jõuda motoorsete arengutähisteni, mille saavutamine haiguse loomuliku kulu korral oleks võimatu. Ravita jätmisel võib areneda keha kõikide lihaste lõtv halvatus ja hingamislihaste paralüüs, mis põhjustab enneaegset surma. Ravi efektiivsus sõltub selle algusajast – mida varem raviga alustatakse, seda väiksem on närvirakkude kahjustus ja efektiivsem on ravi. Sellest tulenevalt on olulisel kohal vastsündinute sõeluuring, mis võimaldab haigust varakult diagnoosida. Eestis skriinitakse kõiki vastsündinuid SMA suhtes.

### Kasutatud kirjandus

*GeneReviews*