



Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis dan Tata Laksana

Natasha Vinita Wardoyo,<sup>1</sup> Elina<sup>2</sup><sup>1</sup>RSUD Kabupaten Belitung Timur, <sup>2</sup>Departemen Rehabilitasi Medik, RSUD Kabupaten Belitung Timur, Belitung, Indonesia

## ABSTRAK

*Spinal muscular atrophy* (SMA) adalah kelainan autosomal resesif langka akibat mutasi atau hilangnya gen *survival motor neuron 1* (SMN1) pada kromosom 5q13. Insiden global SMA diperkirakan 1:11.000 kelahiran hidup. Manifestasi klinis berupa kelemahan otot progresif dan penurunan tonus otot yang berhubungan dengan destruksi unit motorik alfa *lower motor neuron*. Gejala klinis dan prognosis lebih berat jika usia *onset* gejala semakin dini. Sampai saat ini, sebagian besar terapi bersifat suportif. Spektrum fenotipik yang kompleks pada SMA dapat menyebabkan gangguan fungsional serta disabilitas yang membutuhkan penanganan multidisiplin.

**Kata kunci:** Penyakit genetik, *spinal muscular atrophy*

## ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited autosomal recessive disease caused by mutation or deletion of the survival motor neuron 1 gene (SMN1) on chromosome 5q13. The global incidence of SMA was estimated at 1:11.000 live births. SMA manifests clinically as progressive muscle weakness and decreasing muscle tone due to the destruction of alpha motor units on the lower motor neurons. Clinical symptoms and prognosis were worse for patients with earlier age of onset. To date, definitive treatments were limited, with most treatments are supportive. A complex phenotypic spectrum on SMA could lead to functional impairment and disability requiring multidisciplinary care. **Natasha Vinita Wardoyo, Elina. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management**

**Keywords:** Genetic disease, spinal muscular atrophy



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

*Spinal muscular atrophy* (SMA) adalah kelainan autosomal resesif yang diturunkan secara genetik dengan berbagai fenotip yang memiliki manifestasi neuromuskular berupa kelemahan otot progresif dan penurunan tonus otot yang berhubungan dengan destruksi dari unit motorik alfa.<sup>1</sup> SMA merupakan penyakit gangguan neuromuskular berat dan merupakan salah satu penyebab mortalitas balita akibat kelainan genetik. Konsekuensi kelainan genetik ini berdampak pada degenerasi *lower motor neuron* (sel kornu anterior/unit motorik alfa medulla spinalis) irreversible, sehingga menimbulkan kelemahan dan atrofi otot simetris yang bersifat progresif.<sup>2</sup>

Kelainan ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1891 oleh Werdnig dan 1893 oleh

Hofmann.<sup>3</sup> Selama lebih dari seabad, penelitian telah dilakukan untuk memahami latar belakang, gejala klinis, hingga analisis hubungan genetik menemukan mutasi gen SMN1 yang membuka jalan untuk berbagai pendekatan klinis. Kelainan genetik ini memiliki spektrum fenotipik yang kompleks dan dapat menyebabkan gangguan fungsional serta disabilitas. Pasien SMA membutuhkan manajemen multidisiplin yang melibatkan penanganan di bidang respirasi, nutrisi, gastroenterologi, ortopedi, rehabilitasi, dan psikologi.<sup>4,5</sup>

## PREVALENSI

SMA merupakan penyakit langka dan memiliki insiden dan prevalensi yang bervariasi. Variasi ini disebabkan karena sebagian besar penelitian menggunakan dasar klinis dibandingkan diagnosis genetik.

SMA memiliki estimasi insiden global sebesar 1:11.000 kelahiran hidup. Prevalensi SMA diperkirakan sekitar 1-2 dari 100.000 orang dan dipengaruhi oleh angka harapan hidup yang pendek pada beberapa tipe SMA.<sup>6</sup> Walaupun merupakan penyakit yang cukup langka, SMA merupakan salah satu penyebab kematian akibat kelainan genetik yang paling sering pada balita.<sup>7,8</sup>

Frekuensi *carrier* mutasi gen SMN1 diperkirakan sebanyak 1:40 pada populasi umum.<sup>1</sup> Karakteristik klinis SMA diklasifikasikan mulai dari tipe 0 sampai dengan 4. Frekuensi tersering dari seluruh tipe SMA adalah tipe 1 (~60%) diikuti dengan tipe 4 (~20%), tipe 2 (~10%), lalu tipe 3 dan tipe 0 (<5%).<sup>2</sup>

## ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Kelainan pada SMA berupa insufisiensi

**Alamat Korespondensi** email: natashawardoyo@gmail.com



protein SMN (*survival motor neuron*) akibat mutasi atau hilangnya gen *survival motor neuron 1* (SMN1) pada kromosom 5q13.<sup>2,4</sup> Walaupun demikian, mutasi gen selain 5q yang menghambat produksi protein SMN juga dapat menyebabkan SMA.<sup>3</sup> Jumlah protein SMN ini ditentukan dari kode dua gen *homogeny*, yaitu SMN1, dan duplikatnya, yaitu SMN2. Transkripsi SMN1 merupakan gen utama dalam menghasilkan mRNA yang memproduksi protein SMN. Berbeda dengan SMN1, terdapat sebuah varian nukleotida yang berbeda pada ekson 7 di SMN2.<sup>7</sup> Perbedaan ini menyebabkan transkripsi SMN2 menghasilkan hanya 10-15% mRNA yang memproduksi jumlah protein SMN jauh lebih sedikit dibandingkan SMN1, sehingga tidak dapat sepenuhnya menggantikan fungsi SMN1.<sup>2</sup>

Pada pasien SMA di mana protein SMN tidak dapat diproduksi oleh gen SMN1, perbedaan fenotip klinis signifikan ditentukan oleh jumlah protein SMN yang dihasilkan oleh duplikasi gen SMN1, yaitu SMN2 yang jumlahnya berbeda pada setiap individu. Fenotip SMA yang lebih ringan atau *onset* yang lebih lambat pada beberapa individu diduga disebabkan oleh jumlah gen SMN2 yang lebih banyak, sehingga semakin banyak jumlah protein SMN yang diproduksi. Walaupun demikian, korelasi fenotip dan genotip ini tidak selalu bersifat absolut, selain itu beberapa faktor serta mekanisme seluler lain dapat memengaruhi tingkat keparahan SMA.<sup>7,9</sup>

Mekanisme patologis penyebab SMA masih belum jelas. Saat ini diyakini bahwa SMA memiliki hubungan erat dengan insufisiensi jumlah protein SMN dalam proses regulasi transkripsi dan regenerasi telomerase. Protein ini memiliki fungsi dan mekanisme seluler yang sebagian besar diekspresikan pada sel somatik. Peran utama protein SMN ini salah satunya adalah sebagai komponen esensial dari proses *pre-mRNA splicing*, perbaikan DNA, dan transportasi mRNA pada akson neuron motorik.<sup>7</sup> Defisiensi protein SMN berperan sebagai penyebab degenerasi neuron motorik alfa. Degenerasi neuron motorik medulla spinalis menyebabkan gangguan invasi motorik dan atrofi berbagai kelompok otot; sering terjadi pada otot rangka, aksial, dan bulbar. Degenerasi neuron motorik dan atrofi otot akan menimbulkan hipotonia dan kelemahan.

### MANIFESTASI KLINIS

Temuan klinis pada SMA seringkali berupa penurunan tajam fungsi motorik segera setelah *onset* gejala, diikuti dengan periode *plateau* relatif. Kelemahan dan atrofi berbagai kelompok otot pada SMA, umumnya sifatnya simetris, lebih berat pada tungkai bawah dibandingkan tungkai atas dan secara karakteristik lebih berat pada otot tungkai bagian proksimal dibandingkan distal.<sup>9</sup> Selain kelompok otot ekstremitas, terjadi berbagai gejala akibat kelemahan otot berbagai bagian tubuh lain termasuk skoliosis dan deformasi tulang belakang akibat kelemahan otot dorsal yang menyertai kelemahan otot-otot tungkai, kesulitan bernapas dengan *paradoxical breathing*, dan deformasi *bell-shaped chest* akibat kelemahan otot *intercostal*, gangguan menelan dan batuk akibat hipotonia otot faring.<sup>4,5</sup> Temuan klinis lain adalah menurun atau hilangnya refleks fisiologis, fasikulasi lidah, dan polimioklonus ekstremitas. Fungsi kognitif umumnya tidak terganggu pada SMA.<sup>1</sup>

Manifestasi klinis awal SMA bervariasi berdasarkan usia *onset* gejala. Balita dapat memiliki gejala awal hipotonia berat dan gangguan minum (*feeding difficulties*), sedangkan pada anak yang lebih besar dapat bermanifestasi sebagai kesulitan berjalan dan sering jatuh. SMA *onset* dewasa dapat bergejala kelemahan otot proksimal.<sup>6</sup> Klasifikasi SMA hingga saat ini ditentukan dari manifestasi klinis berdasarkan saat *onset* gejala. Berbagai sumber literatur<sup>2,4,5</sup> membagi manifestasi SMA menjadi lima sub tipe, walaupun ada penelitian<sup>3,9</sup> membagi sub tipe menjadi empat yang melebur tipe 0 dan I. Deskripsi berbagai sub tipe ini dirangkum dalam Tabel.

Tabel. Klasifikasi SMA menurut usia *onset*<sup>2,4</sup>

Tipe SMA	Usia <i>Onset</i>	Gejala Klinis	Capaian Fungsi Motorik Terbaik	Angka Harapan Hidup
0	Prenatal	Hipotonia, kelemahan berat, penurunan gerakan fetal, insufisiensi respiratorik	-	Periode neonatal
I ( <i>Werdnig-Hoffman disease</i> )	0-6 bulan	Gerakan kepala terbatas, hipotonia, arefleksia, <i>poor feeding</i> , <i>paradoxical breathing</i>	Tidak mampu duduk ( <i>non-sitters</i> )	<1 tahun
II ( <i>Dubowitz disease</i> )	<18 bulan	Keterlambatan perkembangan motorik, skoliosis, hipotonia, arefleksia	Duduk ( <i>sitters</i> )	>25 tahun
III ( <i>Kugelberg-Welander disease</i> )	>18 bulan	Kelemahan proksimal progresif, skoliosis, tremor	Berdiri atau ambulasi ( <i>walkers</i> )	Dewasa
IV	>21 tahun	Mampu ambulasi dengan kelemahan tungkai ringan, dapat mengalami kelemahan proksimal progresif	Ambulasi	Dewasa

Gangguan pernapasan menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada pasien SMA dengan fenotip berat.<sup>4,6,9</sup> Pasien anak dengan SMA tipe I dan II cenderung mengalami penurunan progresif fungsi respirasi akibat kelemahan otot pernapasan dan berkurangnya *compliance* dinding dada dan paru. Fungsi respirasi yang menurun ini berhubungan dengan batuk tidak adekuat (bersihan jalan napas tidak optimal), hipoventilasi, dan pneumonia berulang.<sup>2,3,9</sup>

Komplikasi lain yang memperberat adalah nutrisi dan sistem gastrointestinal. Disfungsi gastrointestinal termasuk kesulitan makan dan menelan, karena disfungsi bulbar pada pasien dengan kelemahan umum, kelemahan otot lidah, dan kontrol kepala yang buruk. Kondisi ini juga meningkatkan risiko aspirasi dan pneumonia. Kondisi non-ambulatorik juga menimbulkan masalah refluks gastroesofageal, pengosongan gaster terlambat, dan konstipasi.<sup>4</sup>

### PENUNJANG DIAGNOSIS

Pemeriksaan genetik merupakan diagnosis definitif, yaitu untuk identifikasi hilangnya gen SMN1 pada kromosom 5q13.<sup>6</sup> *Polymerase chain reaction* (PCR) atau *multiplex ligation probe amplification* (MLPA) untuk deteksi delesi ekson 7 *homozygous* pada gen SMN1.<sup>1</sup> Sebanyak 95% pasien SMA mengalami delesi ekson 7 *homozygous*, sedangkan sisanya bersifat *heterogenous*, memiliki satu alel delesi ekson 7 pada SMN1 dan alel lainnya mengalami mutasi atipikal.<sup>1,10</sup> Deteksi SMN2 diduga dapat digunakan sebagai indikator prognostik; jumlah SMN2 yang lebih banyak berhubungan dengan fenotip yang lebih ringan atau *onset* yang lebih lambat.<sup>5,7,9</sup>



Pemeriksaan genetik juga dapat dilakukan pada masa pre-natal, dari DNA yang diekstraksi dari sampel villi korionik atau cairan amnion. Pemeriksaan ini dapat dilakukan jika ada faktor risiko seperti riwayat SMA pada keluarga atau status *carrier* orang tua, atau jika ada temuan abnormal pada janin seperti penurunan gerak janin, kontraktur, atau translusensi *nuchal* yang meningkat.<sup>2,10</sup>

Pemeriksaan genetik merupakan baku emas pemeriksaan diagnostik SMA dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas hampir 100%.<sup>10</sup> Sebelum pemeriksaan molekuler digunakan secara luas, pemeriksaan diagnostik pada kasus terduga SMA adalah pemeriksaan elektrodiagnostik dan biopsi yang lebih invasif.<sup>4</sup> Elektromiografi (EMG) menunjukkan gambaran hilangnya fungsi neuron motorik dalam bentuk denervasi aktif, perubahan kompensatorik kronis dari reinervasi, dan peningkatan *motor unit action potential* (MUAP).<sup>4,11</sup> Keterlibatan sensorik umumnya tidak ditemukan pada SMA walaupun pada beberapa kasus tertentu dilaporkan adanya perubahan patologis pada sistem sensorik.<sup>12</sup>

Pada pemeriksaan histopatologis ditemukan gambaran patognomonik seluler dari SMA, yaitu hilangnya neuron motorik medulla spinalis dan medulla oblongata disertai atrofi otot rangka. Temuan patologis lain termasuk malposisi, kromatolitik, dan edema dengan infiltrasi neurofilamen pada neuron motorik yang masih ada.<sup>9</sup> Secara makroskopis, ditemukan perbedaan signifikan antara radiks anterior medulla spinalis yang jauh lebih tipis dibandingkan radiks posterior.<sup>3</sup>

#### TATA LAKSANA

Penanganan pasien SMA selama ini sebagian besar untuk tujuan suportif dan cenderung ke arah paliatif, terutama pada SMA tipe 0, I, dan II. Kelemahan otot akan menimbulkan gangguan ambulasi yang kemudian mengakibatkan inaktivitas dan *deconditioning*. Latihan dalam bentuk fisioterapi, terapi okupasi, dan terapi wicara dapat mengurangi efek samping inaktivitas. Kombinasi latihan dapat memperbaiki performa fungsi serta fleksibilitas, memperkuat otot, dan mencegah kontraktur pada persendian. Terapi ini juga membantu perkembangan motorik anak seperti kontrol kepala dan tubuh, merangkak, berguling, dan untuk menjaga postur duduk atau berdiri yang baik. Latihan bertahap sesuai

toleransi dan fungsi yang dimiliki pasien.<sup>13,14</sup>

Pada pasien SMA fenotip ringan, insiden jatuh dan risiko fraktur akibat kelelahan dan abnormalitas *gait* menjadi perhatian, sehingga perlu disertakan dalam rencana tata laksana pasien.<sup>9</sup> Skoliosis juga cukup umum pada pasien SMA tipe II dan III. Gangguan postur dan motorik ini dapat dibantu dengan alat bantu mobilisasi, *brace*, dan fisioterapi. Penggunaan ortosis seperti *standing frame* dapat digunakan pada pasien yang masih mampu menahan beban; kursi roda dapat membantu mobilisasi pasien yang tidak mampu berdiri.<sup>6</sup>

Komplikasi respiratorik dan gastrointestinal sering menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada SMA. Berbagai tindakan seperti latihan batuk efektif, *chest physiotherapy*, drainase postural, dan *suction* oral dapat dilakukan untuk manajemen sekresi. Tindakan preventif lain adalah imunisasi rutin terhadap bakteri dan virus penyebab pneumonia. Penurunan fungsi respirasi ini dapat terjadi hingga memerlukan bantuan ventilasi baik non-invasif maupun invasif, seperti ventilasi mekanik dengan intubasi atau trakeostomi.<sup>4</sup>

Tata laksana suportif gangguan fungsi gastrointestinal dapat dengan meminimalkan kesulitan makan dan menelan. Hal yang dapat dilakukan adalah modifikasi konsistensi makanan menjadi semisolid untuk kompensasi fungsi mengunyah yang buruk dan mencegah aspirasi. Penggunaan selang *nasogastric* atau *gastrostomy tube* dapat dipertimbangkan jika asupan oral tidak adekuat atau tidak aman.<sup>6</sup> Antasida dan obat inhibisi sekresi asam lambung dapat mengurangi refluks gastroesofageal.<sup>4</sup>

Deteksi dini SMA dalam *newborn screening* masih menjadi kontroversi medis.<sup>2,6,10</sup> SMA tipe 1 memiliki jendela intervensi terapeutik yang pendek karena hilangnya neuron motorik akibat denervasi terjadi dalam rentang 6 bulan sejak *onset* gejala.<sup>10</sup> Oleh karena itu, manfaat terbaik dari terapi definitif SMA didapatkan jika dapat didiagnosis lebih awal dan diberikan terapi secepatnya sebelum terjadi kehilangan neuron motorik yang semakin banyak. Walaupun demikian, deteksi dini menjadi kontroversi karena hingga saat ini pun terapi definitif yang efektif masih dalam perkembangan.

Pada akhir tahun 2016, Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat menyetujui penggunaan *nusinersen* intratekal, sebagai obat pertama yang dibuat secara spesifik untuk pasien SMA dengan cara meningkatkan jumlah protein SMN.<sup>2,3</sup> *Nusinersen* adalah *antisense oligonucleotide* (ASO) yang didesain untuk menghambat ISS-N1, sehingga mengubah *splicing* SMN2 untuk mengikutsertakan ekson 7, memproduksi transkripsi penuh dan produksi kuantitas protein SMN lebih banyak. Data klinis menunjukkan bahwa *nusinersen* efektif memperlambat namun tidak menghentikan progresi penyakit SMA.<sup>2,9,10</sup> FDA menyetujui penggunaan *nusinersen* untuk seluruh tipe SMA, walaupun dari penelitian klinis manfaat hanya tampak pada tipe I.<sup>2</sup> Terapi definitif untuk SMA *late-onset* dan fenotip yang lebih ringan masih dalam tahap penelitian.<sup>3,4,10</sup>

Pada Mei 2019, FDA menyetujui penggunaan terapi definitif pengganti gen, yaitu *onasemnogene abeparvovec* untuk SMA.<sup>15,16</sup> *Onasemnogene abeparvovec* menggunakan perantara kapsid *adeno-associated virus* 9 untuk menghantarkan gen SMN1 pada neuron motorik, otot, dan jaringan perifer lain melalui injeksi intravena.<sup>7,10</sup> Penelitian klinis menunjukkan adanya peningkatan fungsi motorik dan peningkatan angka harapan hidup, serta penurunan kebutuhan ventilasi mekanik pada penggunaan terapi pengganti gen ini.<sup>15</sup> Terapi ini disetujui oleh FDA bagi SMA tipe I pada anak usia di bawah 2 tahun. Penggunaan *onasemnogene abeparvovec* bagi SMA tipe II saat ini masih dalam penelitian.<sup>3</sup>

#### PROGNOSIS

Prognosis penyakit semakin buruk seiring dengan *onset* gejala yang makin awal. Pasien dengan *onset* gejala kurang dari enam bulan mungkin tidak dapat duduk secara mandiri dan meninggal sebelum usia dua tahun karena gangguan pernapasan. Prognosis ini berbanding terbalik dengan SMA *onset* dewasa (tipe IV) yang mengalami kelemahan otot, namun tetap dapat ambulasi serta memiliki tingkat harapan hidup normal.<sup>6</sup> Hingga saat ini, terapi *disease-modifying* seperti agen neuroprotektif, preservasi otot, dan terapi pengganti genetik SMN1 terus dikembangkan.<sup>2,3,7</sup> Terapi ini diharapkan dapat memperlambat bahkan mengubah perjalanan penyakit serta mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat SMA.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Burr P, Reddivari AKR. Spinal muscle atrophy. StatPearls Publishing [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/>
2. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):437–51.
3. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy – New phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(1):1–13.
4. Arnold WD, Kassari D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–67.
5. Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal muscular atrophy: The use of functional motor scales in the era of disease-modifying treatment. *Child Neurol Open*. 2021;8(1):1–9.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical features, epidemiology, natural history, and management of spinal muscular atrophy [Internet]; 2018 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533981/>
7. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3297.
8. Harding BN, Kariya S, Monani UR, Chung WK, Benton M, Yum SW, et al. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(1):15–24.
9. Awano T, Kim JK, Monani UR. Spinal muscular atrophy: Journeying from bench to bedside. *Neurotherapeutics* 2014;11(4):786–95.
10. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: Mutations, testing, and clinical relevance. *Appl Clin Genet*. 2021;14:11–25.
11. Mills KR. The basics of electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005;76(suppl 2):32–5.
12. Sultan HE, El-Emary WS. Sensory changes in pediatric patients with spinal muscular atrophy: An electrophysiologic study. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2016;43(1):1–6.
13. Bartels B, Montes J, van der Pol WL, de Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3):CD012120.
14. Lewelt A, Krossschell KJ, Stoddard GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL, et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015;52(4):559–67.
15. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713–22.
16. Mahajan R. Onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: The Costlier Drug Ever. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(3):127–8.