






Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024; 17 (Özel Sayı-1: 22. Mersin Pediatri Günleri): 123-129

Nusinersen tedavi sonrasında SMA hastalarındaki farklılıklar tek merkez deneyimi

 Ezgi Çağlar¹,  Mustafa Kömür¹,  Meltem Çobanoğulları Direk¹,

 Ayşe İnaltekin²,  Çetin Okuyaz¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Spinal kas atrofisi (SMA), genel kas zayıflığı ile karakterize otozomal resesif (OR) nöromusküler bir hastalıktır. Hastalara ülkemizde Nusinersen tedavisi uygulanmaktadır. Çalışmadaki amacımız kliniğimizde izlenen ve Nusinersen tedavisi alan SMA hastalarının klinik durumlarında gözlenen değişikliği vurgulamak ve tedavinin önemine dikkat çekmektir. **Yöntem:** Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nde takipli, 01.12.2017-01.03.2024 tarihleri arasında 1 ay-18 yaş aralığındaki SMA tanılı olguların verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: SMA tanısı olan 53 hastadan takip ve tedavi programına Tip 1 tanılı 30 (%57.8), Tip 2 tanılı 11 (%21.1) ve Tip 3 tanılı 11 (%21.1) hasta alındı. Ebeveynlerin 29'u (%55.8) akraba idi. Hastaların semptomları ortalama 9.79±4.18 ayda başladığı, tedaviye ise ortalama 46.63±56.94 ayda ulaştığı görüldü. SMA Tip 1 grubunda oral beslenen 17 hastanın tedavi sonrası 13 hasta olması, N/G ile beslenmede değişiklik olmaması ve gastrostomisi olan 10 hastanın 14 hastaya artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). SMA Tip 1'li 6 hastada skolyoz varken tedavi sonrası skolyozlu hasta sayısı 13'e, SMA Tip 3'te 5 hastadan 6'ya yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). **Sonuç:** Akraba evliliğinin sık olduğu toplumumuzda SMA tedavisi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedaviyle hastaların yaşam süresi uzamış, mekanik ventilatör, gastrostomi ihtiyacı ve skolyoz nedeni ile fiziksel rehabilitasyon desteğinin önemi artmıştır.

Anahtar Kelimeler: SMA, Nusinersen, skolyoz, beslenme, solunum

Yazının geliş tarihi: 30.03.2024

Yazının kabul tarihi: 05.04.2024

Sorumlu Yazar: Ezgi Çağlar, Arş. Gör. Uzm. Dr. Mersin Üniv Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Nöroloji B.D., Mersin, Tel: 0324.2410000 E-posta: ezgicaglar@mersin.edu.tr

Nusinersen differences in SMA patients after treatment single center experience

Abstract

Aim: Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive (OR) neuromuscular disease characterised by generalised muscle weakness. Nusinersen treatment is administered to patients in our country. Our aim in this study was to emphasise the changes observed in the clinical status of SMA patients who were followed up in our clinic and received Nusinersen treatment and to draw attention to the importance of treatment. **Method:** The data of patients diagnosed with SMA between the ages of 1 month and 18 years who were followed up in Mersin University Child Neurology Clinic between 01.12.2017-01.03.2024 were retrospectively analysed. **Results:** Among 53 patients diagnosed with SMA, Type 1 30 (57.7%), Type 2 11 (21.1%) and Type 3 11 (21.1%) patients were included in the follow-up and treatment programme. 29 (55.8%) of the parents were related. Symptoms started at a mean age of 9.79 ± 4.18 months and treatment was initiated at a mean age of 46.63 ± 56.94 months. In the SMA Type 1 group, it was found statistically significant that 17 patients with oral feeding became 13 patients after treatment, there was no change in N/G feeding and 10 patients with gastrostomy increased to 14 patients ($p < 0.01$). It was found statistically significant that the number of patients with scoliosis increased from 6 patients with scoliosis in SMA Type 1 to 13 after treatment and from 5 patients to 6 patients in SMA Type 3 ($p = 0.01$). **Conclusion:** SMA is a disease that should be treated in our society where consanguineous marriage is common. Life expectancy of the patients is prolonged with treatment and the importance of physical rehabilitation support has increased due to the need for mechanical ventilator, gastrostomy and scoliosis.

Keywords: SMA, Nusinersen, scoliosis, nutrition, breathing

Giriş

Spinal musküler atrofi (SMA), yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip, çocukluk çağında en yaygın görülen nöromusküler hastalıktır. Otozomal resesif, X'e bağlı resesif veya otozomal dominant geçişli bir hastalık grubudur. Bebek ölümlerinin en yaygın nedenlerinden biri olan SMA'nın insidansı 1/100000 kişi olup, 1/10000 canlı doğumdur. Bu vakaların %60'ını SMA Tip 1 oluşturmaktadır. Süt çocukluğu dönemindeki kalıtsal hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedenidir.^{1,2}

Survival motor nöron (SMN) proteinin kaybı, spinal kordda alfa motor nöron hasarı ile SMA hastalığına neden olur. Alfa motor nöronlarının dejenerasyonuna bağlı olarak ilerleyici simetrik özellikte proksimal kas güçsüzlüğü, hipotoni, dilde fasikülasyon ve ilerleyen dönemde yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı gibi klinik bulgular görülür. SMA 5 alt tipe ayrılır. SMA Tip 0 doğum sonu ilk 1-2 ayda kaybedilir. SMA Tip 1 (Werdnig-Hoffmann), semptomları en erken başlayan ve en şiddetli seyreden tiptir. Semptomlar doğumda veya ilk altı ayda başlar. Tedavi edilmezse ilk 2 yılda ölümlerle sonuçlanır. SMA Tip 2 (Subakut form), ise genellikle ortalama 8 ay civarında bulguları başlar. Belirtiler tip 1'e benzemekle birlikte daha hafif ve yavaş gidişlidir. Hastaların çoğu erişkin döneme ulaşabilir. SMA Tip 3 (Kugelberg-Welander), 2 yaşından sonra yürüme güçlüğü ile başvurur. SMA tipleri arasında en hafif tip olup hayatta kalma süresinde kısalma genellikle gözlenmez. Tip 4, çoğunlukla erişkin yaşta başlar.³

Survival motor nöron 1 (SMN1) genindeki mutasyon sonucunda hastalık oluşur. SMN1 genindeki mutasyon SMN proteininin uzunluğunu belirler. SMN1'in homolog kopyası ise survival motor nöron 2 (SMN2)'dir. SMN1'in ekzon 7'de mutasyon, hızla bozulan kararsız bir SMN proteininin oluşumuna neden olur. SMN1 genindeki mutasyon durumunda hastalık ortaya çıkarken, SMN2 genindeki kopya sayısı ise hastalık şiddetini gösterir. İkidenden daha az

SMN 2 kopyası var ise SMA tip 1'i, 3-4 kopya mevcut ise SMA tip 2 ve 3'ü oluşturur. SMA'daki genetik mutasyon, hedef hücre ve motor nöronları belirleyerek gen tedavisi ve kök hücre tedavileri için tedavi yaklaşımını belirler.⁴

SMA'da ilk onaylanan tedavi antisens nükleotid analogu olan Nusinersen tedavisidir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından da onaylanan bu tedavi SMN adlı proteinin üretimini artırmayı, böylece motor nöron ölümlerinin geciktirilmesini sağlar. Ülkemizde 2017 Aralık itibari ile hastalara uygulanmaya başlanmıştır. İntratekal olarak her hastaya 12 mg dozunda 0, 14, 28 ve 63. gün olmak üzere 4 doz yükleme yapılır ve takibinde idame dozları 4 ayda bir olarak uygulanır. Bu tedavinin hastaların motor fonksiyonlarının üzerinde olan faydaları klinik araştırmalarla da gösterilmiştir.⁵ Çalışmanın amacı kliniğimizde takip edilen ve Nusinersen tedavisi alan SMA hastalarının klinik bulgularındaki değişikliği vurgulamak, tedavinin önemine dikkat çekmektir.

Yöntem

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Kliniği'nde takipli, 01.12.2017-01.03.2024 tarihleri arasında 1 ay-18 yaş aralığındaki SMA tanılı 53 olgunun verileri geriye dönük olarak incelendi ve kesitsel bir değerlendirme yapıldı.

Bulgular

01.12.2017-01.03.2024 tarihleri arasında 1 ay-18 yaş aralığındaki SMA tanılı 53 olgunun verileri çalışmaya dahil edildi. Olgularımızın 29'u erkek, 24'ü kız olmak üzere toplam 53 hasta idi. Bu hastalardan 15'i topuk kanı taraması ile tanı aldı. Hastalardan bir tanesinin aynı zamanda multiple sülfit oksidaz eksikliği olması nedeni ile tedavi programına alınmadı. SMA Tip1 tanısı ile 30 (%57.6), SMA Tip 2 tanısı ile 11 (%21.2), SMA Tip 3 tanısı ile 11 olmak üzere (%21.2) 52 hasta tedavi programına alındı. Tedavi süresince 7 hasta exitus oldu. Hastaların ek hastalıkları ve klinik durumlarının ağırlığı ve ailenin tedavi reddi ile 6 hasta tedavi dışında bırakıldı. Hastaların

29'unun (%55.8) anne baba arasında akrabalık vardı (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastaların yaşı 1 ay ile 18 yaş arasında idi. Yaş ortalaması 86,44 ay olarak saptandı. Hastaların bulgularının başlama yaşı

ortalama $9,79 \pm 4,18$ ay iken, tedavi başlama yaşı ise ortalama $46,63 \pm 56,94$ ay olarak tespit edildi (Tablo 2). Ayrıca hastalar ortalama $6,92 \pm 4,186$ (1-18) doz Nusinersen tedavisi almıştı.

Tablo 1. SMA'lı Olguların Demografik Özellikleri

	SMA Tip 1 n (%)	SMA Tip 2 n (%)	SMA Tip 3 n (%)	n (%)
SMA Tipi	30 (57.6)	11(21.2)	11(21.2)	52 (100)
Cinsiyet				
Erkek	16 (53.3)	7 (63.7)	6 (54.5)	29(100)
Kız	14 (46.7)	4 (36.3)	5 (45.5)	23(100)

Tablo 2. SMA'lı Hastaların Klinik Başlama Yaşı

	Ort±SS	Medyan [ortanca]	Min-Maks
Semptom başlama yaşı (ay)	9.79±4.18	2	1-144
Tanı Yaşı (Ay)	22.56±36.53	6	1-149
İlk tedavi Yaşı (Ay)	46.63±56.94	16	1-180

Nusinersen tedavi öncesinde SMA Tip 1 hasta grubunda 17 hasta oral beslenebilir iken, 10 hasta gastrotomi ve 3 hasta ise N/G ile beslenebiliyordu. Tedavi sonrasında gastrotomi ile beslenen hasta

sayısı 14'e yükseldiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 3). Tedavi öncesi ve sonrasında SMA Tip 2 ve SMA Tip 3 olan hastaların beslenme durumunda değişiklik gözlenmedi.

Tablo 3. SMA'lı Hastaların Beslenme Durumları

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	ORAL	N/G	GAS	ORAL	N/G	GAS
SMA TİP I	17/30 (56.7)	3/30 (10)	10/30 (33.3)	13/30 (43.3)	3/30 (10)	14/30 (46.7)
SMA TİP II	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)
SMA TİP III	11/11 (100)	0/11 (%0)	0/11 (0)	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)

Nusinersen tedavisi başlamadan önce SMA Tip 1 hastalarının 18'i spontan solurken 12'si trakeostomi aracılığı ile mekanik ventilatöre bağlı olarak solumaktaydılar. Tedavi sonrasında 16 hasta spontan solumaya devam etti. 16 hastanın

trakeostomisi mevcut olup sadece 14'ü mekanik ventilatöre bağımlı idi. Tedavi sonrasında iki hasta trakeostomi aracılığı ile spontan solumaktaydı. ($p < 0.01$) SMA tip 2 ve SMA Tip 3'lü hastaların spontan solunumu mevcuttu. (Tablo 4).

Tablo 4. SMA'lı Hastaların Solunum Durumları

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Spontan	Trakeostomi	Mekanik Ventilasyon	Spontan	Trakeostomi	Mekanik Ventilasyon
SMA TİP I	18/30 (60)	12/30 (40)	12/30 (40)	16/30 (53.3)	16/30 (53.3)	14/30 (46.7)
SMA TİP II	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)
SMA TİP III	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)	11/11 (100)	0/11 (0)	0/11 (0)

Nusinersen tedavi öncesi SMA Tip 1'li hastalarda skolyoz varlığı 6 hastada iken tedavi sonrası 13'e, SMA Tip 3'te 5 hastadan 6'ya yükseldiği görüldü ve istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p<0.01$). SMA Tip 2 olan hastaların skolyoz mevcudiyetinde değişiklik gözlemlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. SMA'lı Hastalarda Skolyoz Gelişimi

	Tedavi Öncesi n (%)	Tedavi Sonrası	p
SMA TİP I	6/30 (20)	13/30 (43.3)	<0,01
SMA TİP II	4/11 (36.4)	4/11 (36.4)	
SMA TİP III	5/11 (45.5)	6/11 (54.5)	<0,01

Tartışma

Spinal musküler atrofi (SMA), OR geçişli, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip, çocukluk çağının en yaygın görülen nöromusküler hastalığıdır. Klasik formu 5 alt tipten oluşmakta olup çocukluk çağında en sık Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 görülmektedir. Literatüre bakıldığında SMA hastalarının çoğunluğunu SMA Tip 1 (%60) oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda %57.8 oranında SMA Tip 1 saptandı. Türkiye gibi akraba evliliği sık olan ülkelerde OR geçiş özelliği nedeni ile daha sık görülmektedir. Bizim hasta grubumuzda da ebeveynlerin %55.8'i akraba idi.^{1,2} SMA Tip 1 hastalarının çoğu tedavi edilmediği takdirde trakeostomi ile solumakta ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır. Nusinersen tedavisi ile mekanik ventilatör parametrelerinin azaldığı hatta ventilatör ihtiyacının kalmadığı görülmektedir. Hastaların

solunumsal parametreleri tedavi aracılığı ile ciddi oranda iyileşme göstermektedir. Bizim çalışmamızda da trakeostomi oranı artmış fakat 2 hastada mekanik ventilatör ihtiyacı ortadan kalkmıştır. Bu iki hasta elleri ile trakeostomilerini kapatarak konuşmaktadırlar. SMA Tip 1 olan hasta grubunda oral beslenebilen 17 hasta var iken, tedavi sonrasında 13 hasta olduğu, gastrostomisi olan 10 hasta varken bunun 14 hastaya yükseldiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamli bulundu ($p=0,001$). Daha ağır seyirli olan SMA Tip 1 hasta grubu tedavi edilmeseydi neredeyse tamamı 1 yaş civarında gastrostomi ihtiyacı olacaktı.⁶

SMA'lı hastalarda omurga deformitesi ve skolyoz, aksiyel hipotonisiteye bağlı olarak oluşur. Skolyoz gelişimi ve takibinde gövde dengesinin desteklenmemesi halinde hastaların solunum fonksiyonları bozulacak ve

enfeksiyonlara yatkın hale geleceklerdir. Literatürde Nusinersen tedavisi mortaliteyi azaltsa da skolyoz gelişimini önleyici etkisi olmadığı ya da nispeten daha az olduğu görülmektedir. SMA Tip 1 hastalarında ilk 1 yıl içerisinde tedaviye rağmen skolyoz gelişebilmektedir. Bizim hastalarımızda da tedaviye rağmen skolyozlu hasta sayısının arttığı saptandı. SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında ise ayakta durmayı sağlaması ve yürümeye başlatması nedeni ile tedavinin bu hastalarda skolyozun ilerlemesini durdurabilir. Bizim hastalarımızda da SMA tip 2 grubunda skolyozda artış gözlemlenmedi. Bununla birlikte skolyoz açısından öngöründe bulunmak için daha uzun süreli takibe ve hastaların belli aralıklarla skolyoz derecelerinin değerlendirilmelerine ihtiyaç vardır.^{7,8}

Sonuç

Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde OR geçişli bir hastalık olan SMA hala sık görülmekte, Mayıs 2022 tarihinden itibaren ebeveyn tarama programı ile bu hastalığın sıklığında azalma beklenmektedir. Hatta bu sayede ilimizde son 7 aylık süreçte topuk kanı taramalarından gelen SMA tanılı hasta sayısı bir hastaya kadar düşmüştür. Tedavi başlanmadan önce SMA Tip 1'li hastalar ilk 2 yaşta hayatını kaybederken bu sayı son yıllarda belirgin şekilde azalmıştır. Tedavi ile hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Tedaviye rağmen skolyoz sıklığında artış olduğu görülmüştür. Bu nedenle fiziksel rehabilitasyon desteğinin önemi artmıştır. Hastaların mekanik ventilatör ve gastrostomi ihtiyacı nedeni ile bakıma ihtiyaçları azalmakla birlikte devam etmektedir.

Bu çalışmadaki hastalar ebeveyn ve topuk kanı taramaları öncesi ve sonrasını da içermektedir. Özellikle SMA Tip 1'li hastalarda tarama programı sonrasında semptomları başlamadan Nusinersen tedavisi başlanan hastaların prognozunun daha iyi olduğu ve hastaların geçte olsa nöromotor gelişimlerini yakaladığı, mekanik ventilatör ihtiyaçlarının olmadığı, oral beslenebildikleri gözlemlenmiştir. Bu durumu ispatlayacak daha uzun süreli takiplere ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları: EÇ, MK, MÇD, Aİ,ÇO çalışmanın tasarlanıp verilerin girilmesi, hastaların klinik durumlarının yorumlanması, yazının yazılmasında, etik onayının alınması konusunda, verilerin değerlendirilmesi ve istatistiği konusunda katkıda bulunmuşlardır.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışmanın yapılması ve makalenin yazılması süresince herhangi bir finansal destek almamışlardır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu makalenin yazılması ve/veya yayınlamasıyla ilgili bir çıkar çatışmaları yoktur.

Kaynaklar

1. Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):52. doi:10.1038/s41572-022-00380-8.
2. Rouzier C, Chaussonnet A, Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S9-7S14. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30270-0.
3. Wirth, B., Brichta, L., Schrank, B., Lochmüller, H., Blick, S., Baasner et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Human genetics*. 2006;119(4): 422-428. doi:10.1007/s00439-006-0156-7.
4. Donnelly, E. M., & Boulis, N. M. Update on gene and stem cell therapy approaches for spinal muscular atrophy. *Expert opinion on biological therapy*. 2012;12(11):1463-1471. doi:10.1517/14712598.2012.711306.
5. Youn, B., Proud, C. M., Wang, N., Hou, Q., Viscidi et al. Examining Real-World Adherence to Nusinersen for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Using Two Large US Data Sources. *Advances in therapy*.2023;40(3):1129-1140. doi:10.1007/s12325-022-02414-9
6. Panagiotou P, Kanaka-Gantenbein C, Kaditis AG. Changes in Ventilatory Support Requirements of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Post Gene-Based Therapies. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1207. doi: 10.3390/children9081207.

7. Al Amrani F, Amin R, Chiang J, Xiao L, Boyd J, Law E et al. Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy Type 1 in the Nusinersen Era. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(4):279-287. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001179. Spinal Muscular Atrophy with Nusinersen: A Prospective Longitudinal Study on Scoliosis Progression. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(2):349-359. doi: 10.3233/JND-23007.
8. Ip HNH, Yu MKL, Wong WHS, Liu A, Kwan KYH, Chan SHS. Treatment of Symptomatic