

## Bölüm 9

# SPİNAL MUSKÜLER ATROFİYE GÜNCEL BAKIŞ

Recep YEVGİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Spinal musküler atrofi (SMA), 5.kromozomda yer alan SMN genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif kalıtım paternine sahip bir hastalıktır. SMN geni, survival motor neuron (SMN) proteinini kodlamaktadır. SMN proteini, motor nöronlarda mRNA sentezini regüle ederek bu nöronları apoptozisten korumaktadır. İnsanlar SMN geninin, SMN1 ve SMN2 olmak üzere iki kopyasını bulundurmaktadırlar. SMN1 geni telomerik, SMN2 geni ise sentromerik kopya olarak tanımlanır. SMN proteininin eksikliği ile sonuçlanan, kromozom 5q13.2 üzerindeki SMN1 genindeki delesyonlar veya mutasyonlar SMA'nın en yaygın formudur (1). SMA'nın 5q dışındaki farklı genlerde ortaya çıkan nadir formları da mevcuttur. Non-5q SMA olarak adlandırılan bu grup genetik ve klinik olarak oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. SMN1'in ekzon 7 homozigot delesyonu en sık görülen mutasyondur ve SMA'lı hastaların yaklaşık %92'sinde görülür (2). SMN1 geni normal olduğu sürece SMN2 geninde meydana gelen mutasyonların hastalığa yol açması genellikle beklenmez.

SMN1 ve SMN2 genleri %99'dan fazla oranda birbiri ile benzerdir. Aralarındaki fark ise SMN2'nin 7.ekzonunda sitozin yerine timin nükleotidinin bulunmasıdır. Bu değişiklik, SMN2 geninde kırılma defektine yol açar ve bu genden kodlanan mRNA'dan ekzon 7'nin çıkarılmasına neden olur. Bu durum %90'ı non-fonksiyonel, kararsız ve hızla yıkılan; %10'u normal yapıda, fonksiyonel SMN proteini üretimine yol açar. Özetle insanlardaki fonksiyonel SMN proteininin %90'u SMN1 geninden, %10'u ise SMN2 geninden üretilmektedir. SMN1 geninde meydana gelen homozigot ekzon 7 delesyonu, SMN proteininin büyük oranda eksikliğine yol açar. Bu durum omurilik ve beyin sapındaki  $\alpha$ -motor nöronların dejenerasyonu ve işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Hastalarda ekstremitelerde ve solunum kasları ile bulber kaslarda yaşamı tehdit edebilecek düzeyde

<sup>1</sup> Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, recep.yevgi@atauni.edu.tr

güçsüzlük ortaya çıkar. SMN2 geni hastalığa yol açmazken, fenotipik bir hastalık modifiye edici olarak işlev görür. SMN2 geni her bireyde birden fazla kopya halinde bulunabildiğinden, hastalık şiddeti SMN2 kopya sayısı ile genellikle ters orantılıdır (3,4).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

SMA'nın dünya çapındaki insidansının 100.000 canlı doğumda 7–10 olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada insidans 3.900–16.000 canlı doğumda 1 olarak tespit edilmiştir (5). SMA prevalansının 100.000 kişide yaklaşık 1-2 olduğu tahmin edilmektedir (6,7). SMA prevalansına ait rakamlar en sık görülen ve en kötü prognozlu tip olan SMA tip 1'de beklenen yaşam süresi ile yakın ilişkili görülmektedir. Son yıllarda SMA tedavisinde kat edilen gelişmelerin ve bazı ülkelerde başlatılan evlilik öncesi SMA tarama programlarının SMA prevalans ve insidansında bazı değişikliklere yol açabileceği ön görülmektedir.

SMA'nın kadın ve erkekler arasında görülme sıklığı eşittir. Küresel SMN1 mutasyonu taşıyıcı sıklığının %1 ile %2,6 arasında değiştiği tahmin edilmektedir.

## **SMA KLİNİK TİPLERİ**

Uluslararası SMA Konsorsiyumu tarafından SMA'yı başlangıç yaşı ve hastalığın ilerleme hızına göre beş klinik tipe ayıran (0-IV) bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (8,9).

### **SMA Tip 0**

SMA'nın prenatal başlangıçlı formudur. Bu bebeklerde intrauterin dönemde gelişme geriliği, fetal hareketlerde yavaşlama, iskelet deformiteleri, polihidramnios ve pulmoner hipoplazi gibi anormallikler görülebilir. Doğum sonrası ciddi hipotoni ve respiratuar distres sendromu görülebilir. SMA tip 0 olan bebeklerde konjenital kalp defektleri ve artrogripozis multipleks görülebilir. SMA tip 0'da prognoz kötüdür ve bebekler genellikle ilk 1 ay içerisinde kaybedilirler.

### **SMA tip I (Werdnig–Hoffman Hastalığı)**

SMA vakalarının %55-60'ını oluşturur ve en şiddetli tipdir. Hastalığın başlangıcı yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar. Etkilenen bebeklerde hipotoni, zayıf

ağlama, zayıf emme, yutma güçlüğü ve paradoksal solunum görülür. SMA tip 1 hastaları asla oturma yeteneğini geliştiremezler. Genellikle 2 yaşından önce solunum yetmezliğinden hastalar kaybedilir.

### **SMA Tip 2 (Dubowitz hastalığı)**

SMA vakalarının %25-30'unu oluşturur. Hastalık tipik olarak yaşamın 6-18'inci aylarında başlar. SMA-tip 2'li hastalar oturma yeteneğini kazanırlar, ancak yardımsız yürüyemezler. %80'i yetişkinliğe kadar hayatta kalır ve ortalama hayatta kalma yaşı yaşamın beşinci on yılıdır.

### **SMA Tip 3 (Kugelberg-Welander Hastalığı)**

SMA vakalarının %10-12'sini oluşturur. Hastalık 18 ay-18 yaş arasında başlar. Tipik olarak bağımsız olarak yürümeyi başarırlar. SMA tip 3 hastalarında, belirtiler genellikle daha hafif olarak seyredir. Uzun mesafeleri yürümekte zorlanma, merdiven çıkmakta zorlanma, alt ekstremitte güçsüzlüğü, çabuk yorulma, düşme gibi şikayetler sık olarak görülür. Yaklaşık %50'i kadarı ilerleyen yıllarda yürüme yeteneğini kaybederler. SMA tip 3, genellikle normal bir yaşam süresi ile ilişkilidir.

### **SMA Tip 4**

Geç başlangıçlı, yetişkin formudur. SMA vakalarının yaklaşık %1-5'ini oluşturur. Şikayetler 18 yaşından sonra başlar ve yürüme, solunum ve beslenme sorunları olmaksızın hafif bir seyir gösterir. Yürüme yeteneği yaşam boyunca korunur ve normal bir yaşam süresi beklenir.

SMA tedavisinde son yıllarda meydana gelen bazı gelişmeler, SMA hastalarında bazı işlevsel yeteneklerde ve sağ kalım sürelerinde değişikliklere yol açmıştır. Örneğin oturabilen SMA tip 1 veya yürüyebilen SMA tip 2 hastaları günümüzde artık görülebilmektedir ve bu durumun SMA tedavisindeki olumlu gelişmelere paralel olarak daha da artması beklenmektedir. Ayrıca tedavi alan hastalarda solunum ve beslenme ile ilgili problemlerde de iyileşmeler gözlenmektedir. Günümüzde presemptomatik yenidoğan bebeklerin SMA açısından taranmasına yönelik programlara ve tedaviye erken başlanmasına giderek daha fazla odaklanılmasıyla, önümüzdeki yıllarda bu hastalığın tamamen farklı fenotiplerinin ortaya çıkması beklenmektedir. İlerleyen yıllarda bu yeni fenotipleri ve hastalığın yeni özelliklerini dikkate alan yeni bir SMA sınıflandırma sistemine ihtiyaç olacağı düşünülmektedir.

## TANI

Doğum sonrası hipotoni, solunum güçlüğü, emme güçlüğü, zayıf ağlama gibi problemleri olan bebeklerde SMA ön tanılar arasında mutlaka yer almalıdır. Aynı şekilde yetişkinlerde özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük, merdiven çıkmakta ve uzun mesafeleri yürümekte zorlanma, çabuk yorulma gibi semptomlar ile kendini gösterebilir. Nörolojik muayenede derin tendon reflekslerinde azalma ya da kayıp, atrofi, kaslarda ve dilde fasikülasyon gibi ikinci motor nöron tutulumuna ait bulgular tanıyı desteklemek açısından faydalı olabilir.

Serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri SMA'lı hastalarda hafif yüksek olabilir. Ancak serum CK seviyelerinin genellikle 1.000 IU/l üzerine çıkması beklenmez. SMA tip 1-2 hastalarında azalmış kas kitlesinden dolayı serum CK seviyeleri düşük saptanabilir.

Elektromiyografi (EMG)'de non-spesifik nitelikte pozitif keskin, fibrilasyon dalgaları gibi denervasyon bulguları ve polifazik motor ünite potansiyelleri izlenebilir. Duyusal sinir ileti çalışmaları normaldir. EMG atipik vakalarda ve non-5q SMA'da önemli bir tanı aracıdır. Geç başlangıçlı formlarda proksimal kas güçsüzlüğünün ayırıcı tanısı oldukça geniş bir spektrumu kapsamaktadır ve EMG bu konuda faydalı olabilir.

SMA tanısı için kas biyopsisi invaziv bir işlem olması ve moleküler genetik testlerin yaygınlaşması sebebiyle günümüzde artık pek başvurulan bir yöntem değildir. Atipik hastalarda veya genetik test sonucu negatif olan hastalarda fayda sağlayabilir. Kas biyopsisi, SMA tiplerini ayırt edemez, ancak biyopside bazı histopatolojik bulguların görülmesi hastalığın ciddiyeti ile ilgili klinisyene fikir sağlayabilir. SMA'lı hastaların kas biyopsisinde, hipertrofik ve normal liflerin fasikülleri arasına serpiştirilmiş büyük atrofik lif grupları görülür. Atrofik lifler hem tip 1 hem de tip 2 kas liflerinden oluşur ve tipik olarak köşeli poligonal yapıdan ziyade yuvarlak şekile sahiptirler.

Moleküler genetik tanı testleri SMA tanısı için günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. SMA hastalarının %95'inde SMN1'de ekson 7'de homozigot delesyon bulunduğundan, genetik tanı oldukça kolaydır. SMN1'in homozigot delesyonu SMA tanısı için spesifiktir (10).

SMA şüphesi olan bir hastada homozigot SMN1 delesyonu saptanamaz ise nokta mutasyon aramak için SMN1 geninin sekanslaması yapılmalıdır (11).

Son zamanlarda SMA hastalarında hastalığın şiddeti hakkında bilgi sağladığı ve verilen tedaviye yanıt hakkında öngörülebilir bulunabilme imkanı sunduğu için SMN2 kopya sayısının da belirlenmesi önerilmektedir.

## **TEDAVİ**

### **Nusinersen**

Nusinersen SMA tedavisi için hem FDA hem de EMA tarafından onaylanmış ilk ilaçtır. Bir antisens oligonükleotid olan nusinersen, intron 7'deki bir intronik splice susturucu bölgeye bağlanır ve ekzon 7'nin çıkarılmasını uyaran heterojen nükleer ribonükleoproteinlerin katılımını engeller. Bu şekilde SMN2 geninden normal yapıda fonksiyonel SMN proteininin üretimi artırılarak SMA'da eksik olan proteinin bir kısmı yerine konulmuş olur. Nusinersen kan-beyin bariyerini geçememesi nedeniyle standart lomber ponksiyon yapılarak intratekal enjeksiyon yoluyla uygulanır. 12 mg nusinersen içeren 5ml'lik ticari flakonları bulunmaktadır. Tedavi başlangıcında dört yükleme dozu yapılmalıdır. İlk üç yükleme dozu 14 gün aralıklarla, dördüncü yükleme dozu ise üçüncüden 30 gün sonra intratekal olarak verilir. Bundan sonra, her dört ayda bir idame dozu verilir. Tüm SMA tipleri için Türkiye'de sosyal güvenlik kurumu (SGK) tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır. İlaçın SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınabilmesi için hastanın en az 2 kopya SMN2 geni olması şartı bulunmaktadır. SMN2 gen kopya sayısı ile tedaviden beklenen fayda doğru orantılıdır.

Trombositopeni, pıhtılaşma anormallikleri ve proteinüri gibi yan etkiler görülebilir. Trombosit sayıları, koagülasyon testleri ve idrar tahlili başlangıçta ve her infüzyondan önce izlenir. Nusinersenin en dikkate değer klinik yan etkileri intrakranial hipotansiyon gibi lomber ponksiyona bağlı bazı durumlardır.

### **Onasemnogene Abeparvovec**

Onasemnogene abeparvovec, SMN1 geninin fonksiyonel kopyasını kodlayan ve kan-beyin bariyerinden geçebilen bir adeno ilişkili virüs serotip 9'dan (AAV9) oluşur. AAV9 dolaşım sistemi yoluyla tüm dokulara ulaşır. Bu durum ilacın intravenöz olarak kullanılabilmesini sağlamaktadır. Bu tek seferlik intravenöz tedavi, nusinersen gibi invazif ve tekrarlanan dozlama programı gerektiren bir ilaca karşı önemli bir alternatif sunmaktadır. İlaç, SMN1 geninde biallelik mutasyonu olan 2 yaşından küçük hastalar için 2019 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 2,125 milyon ABD doları fiyatla satışa sunulmuştur. Onasemnogene abeparvo-

vec için doz, kg başına  $1,1 \times 10^{14}$  vektör genomu olacak şekilde hesaplanır. İlaç intravenöz olarak 60 dakikada tek doz olarak uygulanmaktadır. Her flakon ml'de  $2 \times 10^{13}$  vektör genomu içermektedir. İlaç -60 derecede saklanmakta olup oda sıcaklığına getirildikten sonra uygulanmaktadır. Ayrıca, tedaviye aday hastalarda tedaviye başlamadan önce AAV9-antikorlarının varlığı ekarte edilmelidir.

İlaca bağlı en sık görülen yan etki karaciğer enzimlerinde yükselmedir (%27). Nadiren akut karaciğer yetmezliğine bağlı ölümler bildirilmiştir. Karaciğer hasarından korunmak için onasemnogene başlanmadan 1 gün önce, 1 mg/kg oral prednizolon başlanarak 30 gün boyunca devam edilmesi önerilmektedir (12,13). Daha sonraki süreçte karaciğer enzim seviyelerine bakılarak prednizolon dozu azaltılabilir. Mide bulantısı ve kusma yaklaşık hastaların %7'sinde gözlenen, bir diğer ilaca bağlı sık yan etkidir. Trombositopeni ve serum troponin-I seviyelerinde artış bildirilmiştir. Serum troponin-I seviyelerindeki yükselişin klinik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir (14). Hem ilaç alımından önce, hem de ilaç alımından sonraki en az 3 ay boyunca karaciğer fonksiyon testlerinin, trombosit sayısının ve troponin-I seviyelerinin sıkı bir şekilde izlenmesi önerilmektedir (15).

Onasemnogene çalışmalarda her ne kadar ciddi bir sağkalım artışı göstermiş olsa da, STRIVE çalışmasında hastaların ancak yarısından az bir kısmı tedavi süresince gelişme yeteneğini korumuştur. Ayrıca, bu "tek dozluk" tedavinin uzun vadede ne kadar etkili olduğunu gösteren uzun soluklu veriler maalesef henüz mevcut değildir. Onasemnogen her ne kadar sistemik dağılıma sahip bir ilaç olsa da, AAV vektörü içindeki epizomal SMN cDNA, hücre bölünmesi nedeniyle zamanla seyrelecek ve kalıcı ekspresyon muhtemelen nöronlar gibi sadece bölünmeyen hücrelerle sınırlı kalacaktır. Bu durum muhtemelen tedavi etkisinin zamanla azalmasına neden olacaktır. Ayrıca, viral vektöre karşı kazanılmış bağışıklık nedeniyle tekrarlanan tedaviler mümkün olmayabilir. AAV birçok hastada izlenen karaciğer toksisitesinden sorumludur ve bu yan etki bazen kaygı verici olabilmektedir. Ayrıca ilacın dozu virüsün karaciğere olan afinitesi nedeniyle sınırlıdır. Onasemnogene bağlı karaciğer toksisitesi prednizolon ile tedavi edilebilmektedir ancak uzun süreli kortikosteroid kullanımının çocuklarda büyüme ve gelişmeyi engellediği bilindiğinden bu da başka bir riski beraberinde getirmektedir. Özetle uzun vadeli veriler onasemnogen tedavisinin SMA hastalarının ömrünü uzatmadaki gerçek etkinliğini ortaya koyacaktır, ancak bu sağkalım kazanımında elde edilen yaşam kalitesi ve tedavinin maliyet etkinliği hakkında sorular halen devam etmektedir.

## Risdiplam

Risdiplam, SMN2 geninden kopyalanan mRNA'ya ekzon 7'nin dahil edilmesini sağlayarak normal yapıda SMN2 mRNA sentezini teşvik eden küçük molekül bir SMN2 pre-mRNA splicing modifikatörüdür (16). SMA tedavisinde FDA ve EMA tarafından onaylanmış ilk oral ilaçtır (17). Risdiplam'ın in vitro çalışmalarda SMA hastalarından üretilen fibroblastlarda ve motor nöronlarda SMN protein düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde risdiplamın SMA'lı hastaların kanında SMN protein konsantrasyonunu hem yüksek hem düşük doz kullanımda yaklaşık 2 kat artırdığı gösterilmiştir. Risdiplam, kan-beyin bariyerini geçebildiği için merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere vücuda eşit olarak dağılır. Risdiplam, oral kullanım için saf suda çözünen toz olarak üretilir. Risdiplam'ın yemeklerden sonra günde bir kez oral olarak veya nazogastrik/gastrostomi tüpü yoluyla uygulanması önerilir. Önerilen doz 2 ay ile 2 yaş arasındaki hastalar için 0.2 mg/kg'dır. İki yaşından büyük hastalar için önerilen doz, 20 kg'dan hafif hastalar için 0.25 mg/kg ve 20 kg'dan ağır hastalar için 5 mg'dir.

Risdiplam, klinik çalışmalarda SMA tip 1, 2 ve 3 olan hastalarda genellikle iyi tolere edilmiştir. En sık görülen yan etkiler ateş, döküntü, baş ağrısı ve ishal olarak bildirilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu, nasofarenjit, pnömoni, rinitle ve kusma uzun süreli kullanımda görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında teratojenik etkiler bildirilmiştir. Risdiplam fetal gelişimi etkileyebileceğinden hamile hastalarda önerilmemektedir. Aktif cinsel yaşamı bulunan kadın hastalarda risdiplam tedavisine başlanmadan önce gebelik testi yapılması önerilir. Risdiplamın ayrıca hayvanlar üzerinde testis gelişimini bozduğu ve düşük doğurganlığa yol açtığı gösterilmiştir. Bu yüzden erkeklerde infertilite yapma potansiyeli olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. *The application of clinical genetics*. 2021;14:11–25.
- 2- Hahnen E, Forkert R, Marke C, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals. *Human molecular genetics*. 1995;4:1927-1933. doi:10.1093/hmg/4.10.1927
- 3- Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation

- of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders*. 2018;28(3):208-215. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003
4. 4-Arikan Y, Berker Karauzum S, Uysal H, et al. Evaluation of exonic copy numbers of SMN1 and SMN2 genes in SMA. *Gene*. 2022;823:146322. doi:10.1016/j.gene.2022.146322
  5. 5-Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):124. doi:10.1186/s13023-017-0671-8
  6. 6-Li C, Geng Y, Zhu X, et al. The prevalence of spinal muscular atrophy carrier in China: Evidences from epidemiological surveys. *Medicine*. 2020;99(5):e18975. doi:10.1097/MD.00000000000018975
  7. 7-Coratti G, Ricci M, Capasso A, et al. Prevalence of Spinal Muscular Atrophy in the Era of Disease-Modifying Therapies: An Italian Nationwide Survey [published online ahead of print, 2022 Dec 2]. *Neurology*. 2022;10.1212/WNL.0000000000201654. doi:10.1212/WNL.0000000000201654
  8. 8-Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *Journal of child neurology*. 2007;22(8):946-951. doi:10.1177/0883073807305673
  9. 9-Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular disorders*. 1992;2(5-6):423-428. doi:10.1016/s0960-8966(06)80015-5
  10. 10-Arnold WD, Flanigan KM. A practical approach to molecular diagnostic testing in neuromuscular diseases. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2012;23(3):589-608. doi:10.1016/j.pmr.2012.06.002
  11. 11-Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Human genetics*. 2002;111(6):477-500. doi:10.1007/s00439-002-0828-x
  12. 12-Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, et al. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020;54(10):1001-1009. doi:10.1177/1060028020914274
  13. 13-Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurology*. 2021;20(4):284-293. doi:10.1016/S1474-4422(21)00001-6
  14. 14-Day JW, Mendell JR, Mercuri E, et al. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy. *Drug safety*. 2021;44(10):1109-1119. doi:10.1007/s40264-021-01107-6
  15. 15-Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2021;64(4):413-427. doi:10.1002/mus.27363
  16. 16-Ratni H, Scalco RS, Stephan AH. Risdiplam, the First Approved Small Molecule Splicing Modifier Drug as a Blueprint for Future Transformative Medicines. *ACS medicinal chemistry letters*. 2021;12(6):874-877. doi:10.1021/acsmchemlett.0c00659
  17. 17-Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020;80(17):1853-1858. doi:10.1007/s40265-020-01410-z