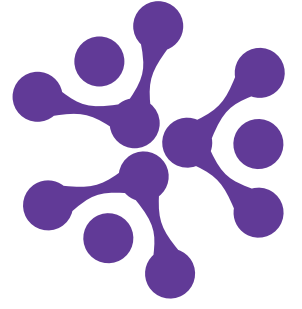


SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ BİLGİLENDİRME BELGESİ (Gebeler İçin)

SMA



Spinal Musküler Atrofi (SMA), omurilikteki motor sinir hücrelerini ilgilendiren ve bu sinir hücrelerinin zaman içerisinde işlevlerini kaybetmelerine yol açan, giderek ilerleyen, otozomal resesif kalıtılan bir sinir-kas hastalığıdır. Bu hastalık, beyin ve omuriliğin tabanında bulunan ve istemli kasların hareketlerini kontrol eden, ön boynuz sinir hücrelerinin kademeli olarak tahrip olmasına yol açar.

SMA Hastalığı Toplumda Hangi Sıklıkta Görülür?

Avrupa'da 5000 ile 10.000 doğumda bir görülür. Ancak taşıyıcı sıklığı 50'de 1'dir.

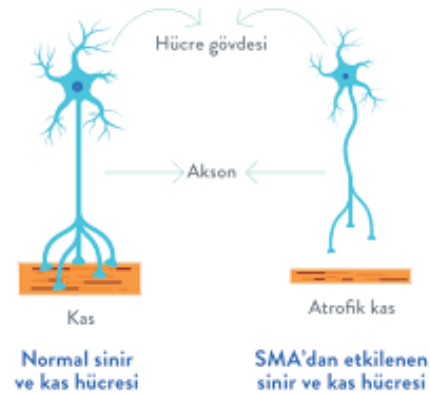
SMA Hastalığının Farklı Tipleri Var mıdır?

SMA'nın çeşitli tipleri tanımlanmıştır ve bunlar ciddiyet açısından farklılık gösterirler, ancak SMA tip I (SMA-I), SMA olgularının ~%50-60'ını oluşturur ve en şiddetli olanıdır ve genellikle 2 yaşından önce ölüme yol açar. Spinal msküler atrofi hastalarının %80'den fazlası, her ikisi de ölümcül olan SMA I ve SMA II tipleridir. Daha hafif bir tip olan SMA III, belirti profili oldukça değişken olmasına rağmen 18. aydan sonra belirti verir. SMA IV yetişkinlik döneminde başlar. Çeşitli SMA tipleri ve belirtileri tablo 1'de özetlenmiştir.



SMA Hastalığı Neden Oluşur?

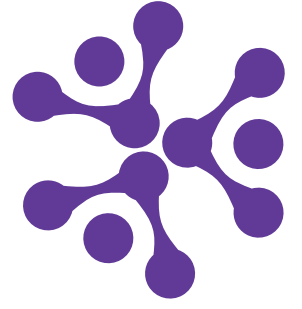
SMA hastalığı otozomal resesif kalıtılan genetik geçişli bir hastalıktır. SMA geni 5. kromozomun uzun kolunun özellikle (q11-q13) bölgesinde bulunur. Bu bölgede tüm bireylerde SMN proteinin kodlayan iki gen vardır- SMN1 ve SMN2. Yeterince SMN proteininin olmaması durumunda motor nöronlar zaman içerisinde giderek zayıflarlar ve görev yapamaz hale gelirler ve yok olurlar. Sonuç olarak adaleler giderek zayıflarlar ve yutma, nefes alma ve hareket etme fonksiyonları zayıflar.



SMA Hastalığının Klinik Bulguları Nelerdir?

Hastalığın başlangıcı doğum öncesi ile yetişkinlik arasındaki bir dönemde olabilir. Beyin kökündeki ve omurilik ön boynuzundaki sinir hücrelerinin ilerleyici hasarı ve kaybına bağlı olarak genel olarak tüm tiplerde aşağıdaki bulgular olur (SMA tiplerine göre ortaya çıkan bulgular tablo 1 de özetlenmiştir):

- Adalelerde zayıflık ve incelme, bu zayıflık ve güçsüzlük simetriktr. Ve zaman içerisinde köklerden uçlara doğru artar.
- Eklemelerde kontraktürler ve şekil bozuklukları (Genellikle hafiftir), skolyoz
- Dil fasikülasyonları ve derin tendon reflekslerinin kaybı ile öne çıkan ön boynuz hücrelerinde tutulum,
- Akciğer kapasitesinin kısıtlanmasına bağlı solunum yetmezliği
- Göz felci, iki taraflı yüz felci
- Motor gelişim kusurları
- Emme ve yuma güçlüğü olan bebeklerde hastalığı seyri ağırdır.
- Yüz kasları tamamen korunur
- Göz ve diyafragma kasları hastalığın geç dönemlerinde tutulur
- Kalp normaldir.
- Bilinç ve akıl normaldir.
- Hastalığın gidişi öncelikle solunum fonksiyonuna bağlıdır.



SMA Tipi	Başlangıç Yaşı	Yaşam Süresi	Motor Engellilik Durumu	Diğer Bulgular
SMA 0	Prenatal	1-kaç Hafta, <6. ay	Motor engellilik durumuna ulaşamazlar.	• Yenidoğan döneminde şiddetli hipotoni • Şiddetli güçsüzlük • Reflekslerin olmaması (Arefleksi) • Doğumda solunum yetmezliği • Yüzde iki taraflı felç • Fetal hareketlerin az olması • Atrial septal defektler (ASD) • Artrogripozis
SMA I	<6. Ay	Ort. Yaşam 8- 10 ay	Kısmen baş kontrolü, Sadece destek yardımı ile oturma	• Baş kontrolünün kaybı • Hafif derecede eklem kontraktürleri • Normal ya da minimal yüz zayıflığı • Değişik derecelerde emme ve yutma güçlükleri
SMA II	6-18 Ay	%70'i 25 yaşına dek yaşayabilir	Yerleştirildiğinde bağımsız oturabilir.	• Motor beceri kaybı ile birlikte gelişmede gerilik • Derin tendon reflekslerinin kaybı ya da yokluğu • Proksimal adalelerde zayıflık • Parmaklarda pozisyona bağlı titreme
SMA III	>18 Ay	Normal	Bağımsız hareket edebilirler	• Proksimal adale zayıflığı (Merdiven çıkmada ve koşmada güçlük) • Motor becerilerin kaybı • Güçsüzlük • Parmaklarda pozisyona bağlı titreme • Patellar reflekslerin kaybı
SMA IV	Yetişkinlik dönemi	Normal	Normal	• Güçsüzlük • Proksimal adale zayıflığı

Tablo 1. SMA Hastalığının tipleri.

SMA Hastalığının Bebeklere Geçme Olasılığı Nedir?

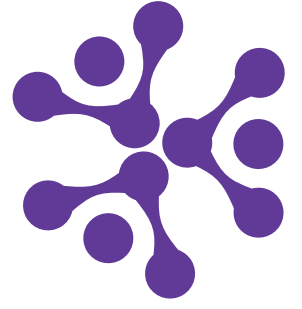
Hastalık nesilden nesile otozomal resesif kalıtım ile geçer. Hastalığı taşıyan bebeklerin %98'inin anne ve babası hastalığa yol açan gen için taşıyıcıdır, %2'si ise taşıyıcı değildir. Anne ya da babası taşıyıcı olmayan bu ebevenylerin birinde yeni mutasyon söz konusudur. Farklı toplumlardaki taşıyıcılık oranları ve görülme sıklıkları Tablo 2. de görülebilir.

Tablo 2. Farklı toplumlarda SMA taşıyıcılık oranları ve görülme sıklıkları.

Toplum	Taşıyıcı Sıklığı	Görülme Sıklığı
Arab	1/59	Bildirilmemiş
Asya	1/48	1/8009
Uzakdoğu ve Güneydoğu Asyadan Amerikaya Göçedenler	1/71	1/9655
Siyah (Sahraaltı Afrika kökenli)	1/100	1/18808
Beyaz	1/45	1/7829
İspanyol (Latin Kökeliler)	1/77	1/20134
Yahudi Toplumu	1/56	1/10.000

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ BİLGİLENDİRME BELGESİ (Gebeler İçin)

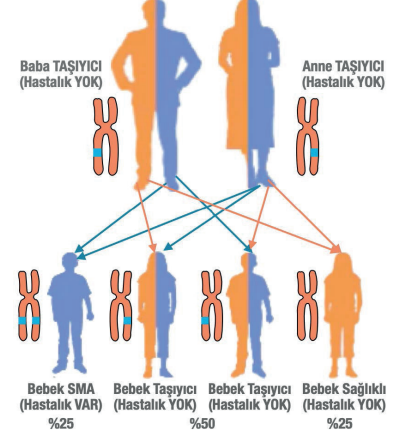
SMA



Eğer hastalık genini taşıyorlarsa, SMA hastalığı olan bir çocuğu olan bir çiftin her gebeliğinde SMA hastalığı olan bir bebek dünyaya getirme olasılığı yaklaşık olarak %25 dir.

Bu çiftten doğacak olan çocukların %50'si hastalık belirtisi göstermeyen taşıyıcı olarak dünyaya gelirler. Ancak %25'i ise hastalık geni taşımadan sağlıklı olarak doğarlar (Şekil 1). Her iki ebeveynin taşıyıcı olma olasılıkları akraba evliliklerinde yüksektir. Bu nedenle ülkemizin bazı yörelerinde daha fazla gerçekleşen akraba evliliklerinde daha dikkatli olmak gerekir.

Şekil 1. SMA Hastalığının Kalıtım Şeması



Kimler SMA Taşıyıcılık Testi Yaptırmayı Düşünmelidir?

SMA'lı bir aile üyesine veya taşıyıcı olduğu bilinen bir aile üyesine sahip olanlar, kendilerinin de taşıyıcı olma riski altındadır. Bu durumlarda, SMA'dan etkilenen bir çocuk sahibi olma olasılığını belirlemek için genetik danışmanlık önerilir.

Ailesinde SMA geçmişi olmayan bir birey de bu durum için taşıyıcı olabilir. Etnik kökene bakılmaksızın 50 kişiden yaklaşık 1'i, SMA'ya neden olan anormal genin taşıyıcısıdır.

SMA Taşıyıcısı Olup Olmadığımı Nasıl Anlayabilirim?

Taşıyıcı testi basit bir kan testi ile yapılabilir. Test, SMA ile ilişkili en yaygın mutasyonu tespit edebilir ve taşıyıcıların yaklaşık yüzde 90'ını tespit eder. Sonucu NEGATİF gelen bir taşıyıcı testi, bu durumdan etkilenen bir çocuğa sahip olma olasılığını büyük ölçüde azaltacaktır. Taşıyıcı testinde bakılmayan SMA ile ilişkili gen değişiklikleri de (mutasyonlar) vardır. Ayrıca bebeğin ya da çocuğun etkilendiği tespit edilen az sayıda vakada, yalnızca bir ebeveyn taşıyıcıdır. Diğer ebeveynde yeni mutasyon olabilir. Bu nedenle, NEGATİF bir taşıyıcılık testi, etkilenen bir çocuk sahibi olma olasılığını ortadan kaldıramaz.

SMA Hastalığı Nasıl Teşhis Edilir?

Taşıyıcılık testi için SMN1 kopya sayısının belirlenmesini sağlayan kantitatif bir PCR testi gereklidir. SMN1 in tek bir normal kopyasının tespit edilmesi taşıyıcılık durumunu gösterecektir (Şekil 2).

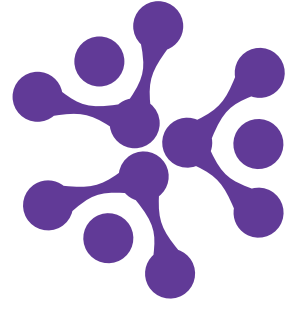
Şekil 2. Her iki allelde SMN1 geninin varlığı sağlıklı bireyi ve yokluğu ise etkilenmiş bireyi gösterir. Olguların %3-4'ünde SMN1 geninin iki kopyası da bir kromozom üzerinde bulunur. Bu bireylerde tarama test sonuçları 2 geni göstereceği için NORMAL olarak gelebilir. Aslında diğer kromozomda SMN1 geni bulunmadığı için bu bireyler de taşıyıcıdır.

Taşıyıcılık oranlarının yüksek olması ve hastalığın şiddeti nedeni ile doğum öncesi dönemde SMA taşıyıcılığına olan ilgi giderek artmaktadır. Ailede spinal musküler atrofi öyküsü olan hastalarda, testten önce, mümkünse, etkilenen bireyin moleküler test raporları ve ilgili ebeveynin taşıyıcı test sonuçları gözden geçirilmelidir. Raporlar mevcut değilse, düşük riskli ebeveniler için SMN1 delesyon testi önerilmelidir.

Normal	SMN1	SMN1	Kromozom 5q
Taşıyıcı	SMN1	SMN1	Kromozom 5q
Taşıyıcı	SMN1	SMN1	Tarama test sonucu NORMAL Kromozom 5q
Etkilenmiş	SMN1	SMN1	Kromozom 5q

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ BİLGİLENDİRME BELGESİ (Gebeler İçin)

SMA



Tanı Testleri: Klinik tanıyı doğrulamak için SMN1 geninin homozogot delesyonunu saptamak için DNA analizi yapılır. Laboratuvarların çoğu SMN1 ve SMN2 genlerini analiz etmek için yeni nesil dizileme yöntemini kullanır.

Taşıyıcı Araştırma Testleri: Bu PCR testi bir kişide mevcut olan SMN1 Gen kopyalarını içeren exon 7 sayısını belirler. Hasta olan bebekler hastalıklı genlerinin %98 oranında anne ve babalarından alırlar. Ancak anne veya babaları taşıyıcı olmadığı halde hasta olan bebekler de vardır. Bu bebeklerin anne ya da babalarından birinde oluşan yeni mutasyonlar, SMA hastalarının %2'sinde meydana gelir ve yalnızca bir ebeveynin taşıyıcı olduğu anlamına gelir.

Prenatal Tanı: Prenatal taramayı düşünen kişilerin yapılacak olan testlerin belirlenmesi için ve tarama sonucu elde edilecek sonuçları tam olarak anlayabilmeleri için öncelikle Tıbbi Genetik Uzmanından danışmanlık almaları önerilir. Prenatal tanı hem anne ve hem de baba taşıyıcı ise hastalık riski %25 olan fetuslar için yapılır. CVS ya da amniyosentez ile elde edilen fetal DNA analizine dayanır.

Anne ve baba taşıyıcı iseler prenatal tanı talep edebilirler. Anne ve baba taşıyıcı değil ise prenatal tanı gereksizdir. Öncelikle yapılması gereken anne karnındaki fetusların taranmasından önce, gebelik öncesinde çiftlere taşıyıcılık taramasının önerilmesidir.

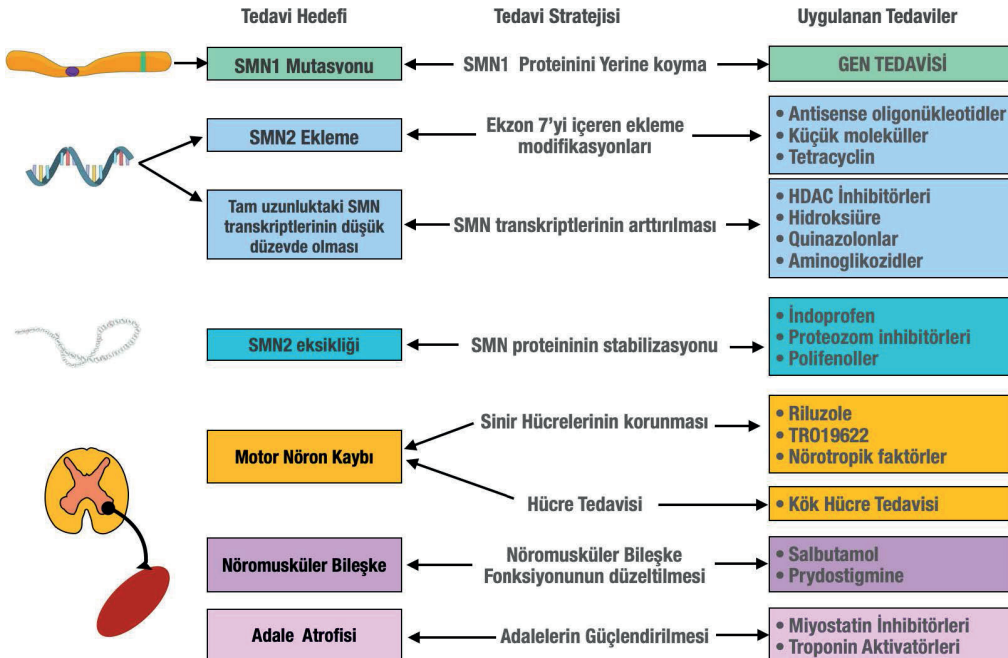
Yenidoğanların Taranması: Hastalık belirtileri başlamadan önce hastalık varlığını belirlemeye yarar. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonuçları o kadar iyi olur.

SMN1 geni normal ise tanı için yardımcı olan 2 test daha vardır.

- Nörofizyolojik Çalışmalar- Elektromyografi (EMG): Denervasyonu ve azalmış motor potansiyel amplitüdünü gösterir.
- Kas Biyopsisi: Başka yapısal anormallikler olmadan denervasyon kanıtını gösterir.

SMA Hastalığının Tedavisi Nasıl Yapılır?

Tedavinin asıl amacı SMN2'nin birleştirilmesini değiştirerek veya kusurlu SMN1 geninin değiştirilmesi ile elde edilen SMN proteininin üretimini artırmaktır. SMA hastalığında muhtemel tedavi stratejileri ve uygulamaları şekil 3' de özetlenmiştir.

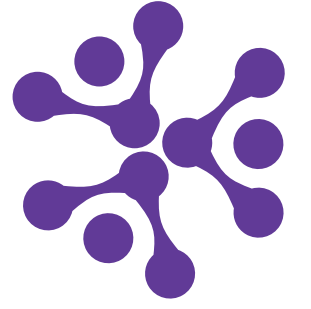


Şekil5.SMA hastalığında muhtemel tedavi seçenekleri. Bu güne kadar uygulanan tedavilerde en başarılı yaklaşımlar SMN proteininin yerine konması için uygulanan gen tedavisi ve SMN2 geninin birleştirilmesini manipüle ederek bu genden üretilen fonksiyonel protein düzeylerini arttırmak için antisense oligonükleotidlerin veya küçük moleküllerin kullanılması olmuştur. SMN2 transkripsiyonunu arttırma, SMN proteinini stabilize etme, motor nöronları oksidatif hasardan koruma veya motor nöronları kök hücreler ile değiştirme girişimlerinde çok az başarı elde edilmiştir. HDAC, Histone deasetilaz.

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ BİLGİLENDİRME BELGESİ

SMA

(Gebeler İçin)



1. Antisense Oligonükleotidler (Nusinersen): Nusinersen, intronik ekleme sessizleştiricisi N1'i hedefler ve böylece SMN2 ekzon 7'nin eklenmesini düzenleyerek tam uzunlukta SMN proteini üretiminin artmasını sağlar. Nusinersen kan-beyin bariyerini geçemez ve bu nedenle tekrarlayan intratekal enjeksiyonlar gerekir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa (Bebeklerin taranmasında ortalama hastalık süresi <13. Hf) sonuçlar o kadar daha iyi olmaktadır.

Spinraza (Nusinersen): Bütün SMA tiplerinde hastalığı Biogen tarafından yapılan hastalık modifiye edici tedavidir. Nadir hastalıklar için öncelikli olarak değerlendirilen ve hem motor ve hem sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığı için, FDA tarafından Aralık 2016'da SMA1, SMA2, SMA3 için onaylanan ilk tedavi ajanıdır. Avrupa Birliği, Avrupa ilaç Ajansı tarafından yapılan incelemeler sonucunda Spinraza'nın kullanımını Haziran 2017'de onayladıktan sonra 30 Avrupa ülkesinde ve Aralık 2020'den itibaren de Avustralya'da kullanılmaya başlanmıştır. Türkiye'de 2017 yılından beri SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınan bir ilaçtır.

Spinraza, hücrelerin SMN2 geninden fonksiyonel SMN proteini üretme kabiliyetini artırır. Bunu, SMN2 geninin mRNA'sına bağlanarak ve bu sinyali ekleyerek yapar. Bunun sonucunda SMN2 mRNA'nın aynen SMN1 mRNA gibi tam uzunlukta olmasına izin verir.

Spinraza halen SMA tipi, hastanın yaşı ve vücut ağırlığına bağlı olmasının tüm hastalar 12 mg dozda önerilmektedir. Başlangıç dozu olarak 14 gün ara ile uygulanan ilk 3 dozu takiben 30 gün sonra 4.doz uygulanmakta ve ardından 4 ayda bir uygulanan (Yılda 3 kez) idame dozuna geçilmektedir. Spinraza intratekal enjeksiyon veya doğrudan spinal enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavi edilen bebeklerin %50'den fazlasında motor gelişim hedeflerine ulaşılır. En yaygın yan etkileri solunum yolu enfeksiyonları ve kabızlıktır.

2. Küçük Moleküller: Oral yoldan kullanılabilen Branaplam, Risdiplam gibi küçük moleküller SMN2'nin birleştirilmesini değiştirebilir ve böylece ekzon 7 korunur. Bu ilaçlar kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde (SSS) olduğu kadar periferde de SMN ifadenmesini düzeltebilirler.

Evrysdi (Risdiplam): İki aylıktan büyük SMA hastalarına her gün oral yol ile uygulanır. FDA tarafından 7. Ağustos. 2020'de tüm SMA hastalığı tipleri için onaylanmıştır. Avrupa İlaç Komisyonu 30.Mart.2021 de SMA tip1,2 ya da 3 veya 4 SMN2 "backup" geninden birini taşıyan hastalar için onaylamıştır. Kanada Sağlık otoritesi de 15.Nisan.2021 tarihinden itibaren 2 aylık ve daha büyük SMA hastaları için onay vermiştir.

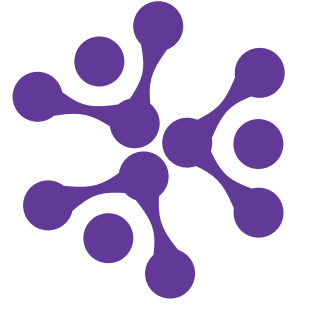
İlk veriler Eylül 2020 de açıklanmış ve 21 çocuğun %59'u 5 saniye süre ile desteksiz oturabilmiş, %65 başını kaldırabilmiş ve %30'u destekle ayakta durabilmişlerdir.

3. Viral Vektör Gen Tedavisi ile SMN1'in Değiştirilmesi: Nispeten küçük olan SMN boyutu, SMN genini uygulamak için Adeno Associated Viral Vector (AAV)lerin kullanılması ile gerçekleştirilir. AAV-9, sistemik olarak uygulandıktan sonra kan-beyin bariyerini geçebilir. AVXS-101'in kodlama bölgesi, SMN1'in bir veya daha fazla kopyasını, hasta motor nöronlarının çekirdeğine iletmek için çift sarmallı bir DNA şablonu oluşturur ve hücrenin genomuna entegre olmadan, genom dışında bulunarak bu hücrelerin SMN proteini yapmalarını sağlar.

Daha önce AVXS-101 olarak bilinen **Zolgensma®** (Onasemnogene abeparvovec-xioi), başlangıçta tedaviyi daha da geliştiren ve pazarlayan, şimdi Novartis'in bir parçası olan AveXis tarafından geliştirilen bir gen tedavisidir. Spinal musküler atrofinin (SMA) altında yatan genetik nedeni hedefler. Zolgensma®, 2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, tek bir intravenöz (IV) uygulama yoluyla yeni doğanlarda ve 2 yaşına kadar küçük çocuklarda tüm SMA türlerini tedavi etmek için onaylandı. Bu durumda, Zolgensma®, SMA hastalığı için ikinci hastalık modifiye edici tedavi olarak ve ilk gen tedavisi olarak kullanıma girmiştir. Başlangıçta 8,4Kg ağırlığa sahip ve 6 aylıktan küçük bebekleri kapsayan uygulamalar, FDA tarafından yaşamın ilk 2 yılında uygulanmasının onaylanmasını takiben hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak 13,5 Kg'a kadar çocuklarda kullanımına yol açmıştır.

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ BİLGİLENDİRME BELGESİ (Gebeler İçin)

SMA



FDA onayını takiben, Japonya Mart 2020'de, 2 yaşın altındaki SMA hastaları için Zolgensma® tedavisine onay verdi. Mayıs 2020'de Avrupa Komisyonu, ağırlığı 21 kg.'ın altında olan SMA Tip1 hastaları veya üç ya da daha az SMN2 gen kopyasına sahip hastaların tedavisi için şartlı onay verdi. Kanada sağlık otoritesi ise Aralık 2020'de üç ya da daha az sayıda SMN2 gen kopyası olan veya infantil başlangıçlı SMA hastalarında Zolgensma® kullanımına onay verdi.



Zolgensma'nın Yan Etkileri: Zolgensma'nın kullanımı, serum aminotransferaz seviyelerini ciddi bir yan etki olarak kabul edilen bir dereceye kadar artırabilir. Ancak bu artışlar bir glukokortikoid olan prednizolon ile kontrol edilebilir. Ayrıca, Zolgensma ile tedavide, vücuttaki küçük kan damarlarında kırmızı kan hücrelerinin yok edilmesi, düşük trombosit seviyeleri ve kan pıhtıları ile karakterize trombotik mikroanjiyopati adı verilen nadir bir duruma da neden olabilir. Zolgensma'nın tek seferlik, ömür boyu sürececek bir tedavi olması bekleniyor, ancak bunu kesin olarak söyleyebilmek için ilk klinik deneylerin üzerinden henüz yeterince zaman geçmedi. Ancak şimdilik yalnızca bir kez kullanılabilir. Tedavi edilen hastalar, bir taşıma ajanı olarak görev yapan viral vektöre karşı antikorlar geliştirebilir ve bu antikorlar Zolgensma'nın etkinliğini düşürebilir.

01.06.2021

Düzenleyenler: Dr. Namık Demir, Dr. Serdar Ceylaner