

Asemptomatik SARS-CoV-2 pozitif spinal müsküler atrofi tip 1 olgusu

AN ASYMPTOMATIC CASE OF SARS-COV-2 POSITIVE SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1

 **Gamze SARIKAYA UZAN¹**,  **Didem SOYDEMİR¹**,  **Çağatay GÜNAY¹**,  **Irmak GÜZEL²**,  **Arzu SAYINER²**,  **Semra HIZ¹**,  **Uluç YİŞ¹**

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

ÖZ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'den kaynaklanan ciddi akut respiratuar sendrom ile sonuçlanan halen dünya çapında görülen pandemi ve halk sağlığı acilidir. Altta yatan kronik solunum sistemi hastalığına sahip bireylerde daha ağır geçirildiği bilinen COVID19, SMA hastalıklı bireylerde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bununla birlikte COVID 19'un SMA hastalarındaki seyri ve nusinersen tedavisi üzerine etkisi ile ilgili bir literatür ya da vaka sunumu henüz bildirilmemiştir. Amacımız aile içi bireyleri SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) negatif iken kendisi pozitif olan asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı SMA Tip 1 tanılı nusinersen tedavisi verdiğimiz 3,5 aylık bir kız olguyu sunarak gelecekte de dünya genelinde etkisini sürdüreceğini düşündüğümüz SARS-CoV-2 pozitif SMA hastalarının yönetimi ile ilgili literatüre katkıda bulunmaktır.

Anahtar Sözcükler: COVID19, spinal müsküler atrofi, nusinersen, pandemi

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a worldwide pandemic and public health emergency resulting from Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) which results in severe acute respiratory syndrome. Coronavirus disease 2019, known to be drastically experienced in those with underlying chronic respiratory system diseases, can lead to serious complications in individuals with spinal muscular atrophy (SMA) disease. Nevertheless, there has been no case report or literature publication regarding the course of COVID 19 in SMA patients and its effect on nusinersen treatment yet. The aim of this study is to contribute to the literature concerning the management of SARS-CoV-2 positive SMA patients. We present a 3.5 month-old baby girl whose SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) was positive while it was negative in other family members, she was diagnosed as asymptomatic SARS-CoV-2 carrier and nusinersen treatment was administered.

Keywords: COVID19, spinal muscular atrophy, nusinersen, pandemic

Gamze SARIKAYA UZAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağ. ve Hastalıkları AD

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

İnciraltı-İZMİR/ TÜRKİYE

E-posta: gamzeuzan36@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5028-9995>

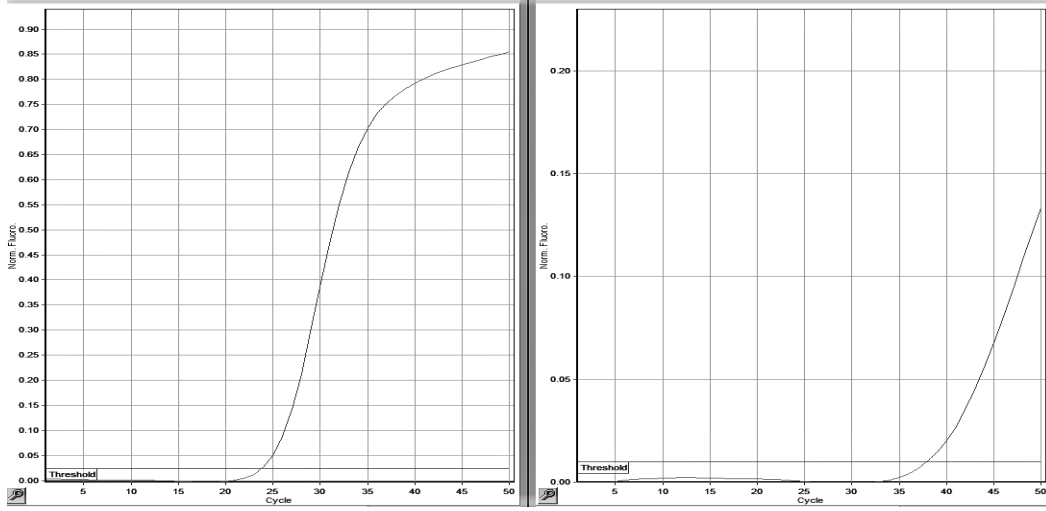
İnsandan insana oldukça hızlıca bulaşan COVID-19'un önde gelen semptomları arasında ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, ishal ve azalmış tat duyusu yer almaktadır. Pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüm gibi ciddi sonuçlar ise ileri yaşı ve ek hastalıkları olan bireylerde daha sık görülmektedir (1, 2). Hastalığın dünyadaki çıkışı bölgesi olan in'de yapılan bir çalışmada ocuk vakaların çoğunun hafif gidişli olduğu ve pediatrik olguların tamamının aile bireylerinde de SARS-CoV-2 pozitifliği bildirilmiştir. Ayrıca ocuk olguların yarısından fazlası asemptomatik seyretmiş olup, asemptomatik bireylerin de yaşı ortalamalarının semptomatik hastalardan daha küçük olduğu gözlenmiştir (3). Çocukluk ağının kronik solunum sistemi hastalıkları, immün süpresyon, kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı gibi altta yatan hastalığı bulunan çocuklar için ayrı bir kılavuz bulunmamakla beraber bu popülasyonun daha sıkı izleme ve erken tedaviye ihtiyaı olduğu bildirilmiştir (4).

Spinal müsküler atrofi, spinal kordun n boynuzundaki motor nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan progresif kas güçsüzlüğü, solunum, bulbar ve ekstremiteler kaslarında atrofi ile giden kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın en ağır gidişli formu klinik bulguların doğum sonrası ilk 6 ay içinde başladığı ve sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonlarından hayatını kaybeden tipi olan SMA tip1'dir. Spinal müsküler atrofının büyük ölçüde hastalığın tipine ve solunum kaslarının fonksiyon kaybının şiddetine bağlı solunum sistemi üzerinde bir etkisi olduğu bilinmektedir (5). Bu nedenle özellikle SMA tip 1 tanılı olgular tanı sonrası pulmoner rehabilitasyon programlarına alınmaktadır. Antisense bir oligonükleotid olan nusinersenin keşfi ile birlikte hastaların klinik gidişatları ve yönetimlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Nusinersenin tedavi sonrası en sık solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu ve bu durumun en çok SMA tip 1 hastalarını etkilediği bildirilmiştir (6). Altta

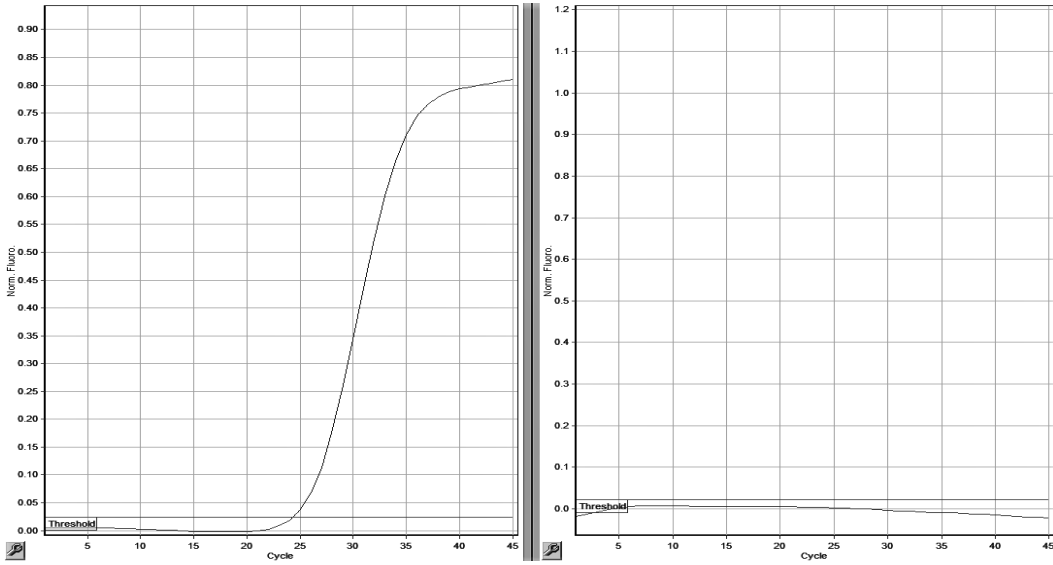
yatan kronik solunum sistemi hastalığına sahip bireylerde daha ağır geçirildiği bilinen COVID19'un SMA tanılı bireylerde ciddi semptomları ortaya çıkarma riski altında olabileceği oluşturulan bir çalışma raporunda bildirilmiştir (7). Buna rağmen COVID19'un SMA hastalarındaki seyri ve nusinersen tedavisi üzerine etkisi ile ilgili bir literatür ya da vaka takdimi henüz bildirilmemiştir. Bizim amacımız aile içi bireyleri SARS-CoV-2 PCR negatifken, kendisi pozitif olan asemptomatik SMA Tip 1 tanılı ve izlemde nusinersen tedavisi verdiğimiz 3,5 aylık bir kız olguyu sunmaktadır.

OLGU SUNUMU

50 günlükken hareketlerde yavaşıama, ağlamada zayıflık şikâyetleri ile yaptığı başvurusunda nörolojik muayene bulguları ve genetik analizi ile SMA tip 1 tanısı almıştı. Nusinersen tedavi planı olan, solunum desteği almaksızın izlenen ve herhangi bir solunum sistemi yakınması olmayan 3,5 aylık kız hastaya tedavisinin ilk dozunun lkemizde COVID-19 pandemisinin pik yaptığı döneme denk gelmesi nedeni ile tedavi ncesi SARS-CoV-2 RT PCR ile tarama testi yapıldı. Nazofaringeal sürüntü rneğinde SARS-CoV-2 RT-PCR (Biospeedy SARS-CoV-2 qPCR Detection Kit, Bioeksen, Turkey) sonucu pozitif saptandı (Resim 1). Hastanın nusinersen tedavisi, ilacın olası alt solunum yolu enfeksiyonu gibi yan etkilerinden dolayı 10 gün ertelendi. Son 14 gün içerisinde solunum enfeksiyonu nedeniyle yatış, COVID-19 tanılı ya da ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi semptomları olan aile içi birey öyküsü yoktu. Aile bireylerinden gönderilen SARS-CoV-2 RT-PCR sonuçları da negatif olarak tespit edilmişti. Bunlara ek olarak izlemde herhangi bir semptom gelişmedi ve 10 gün sonraki kontrolünde SARS-CoV-2 RT-PCR (Resim 2) negatifleşen hasta asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olarak kabul edilerek ayaktan izlendi. Tanıdan 10 gün sonra nusinersen tedavisi verildi(12mg/5ml, intratekal). Tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi.



Resim 1. SARS-CoV-2 real time RT-PCR Nazofarengeal rnek verisi. A.İnsan RNase P gen internal kontrol olarak. B. SARS-CoV-2 RdRp gen



Resim 2. SARS-CoV-2 real time RT-PCR ikinci kontrol rneği verisi. A. İnsan RNase P gen internal kontrol, B. SARS-CoV-2 RdRp gen

TARTIşMA

COVID19 ile řu ana kadar bildirilen veriler çocukluk çağında erişkinlere göre daha nadir görüldüğü, daha hafif klinik seyirli gittiği, olguların yarısından fazlasının asemptomatik seyrettiği ve bu asemptomatik

Çocukların da yaş ortalamalarının semptomatik hastalardan daha küçük olduğu şeklinedir (3, 8). Çocuklarda görülme sıklığı yapılan kapsamlı bir çalışmada %6,3 olarak bildirilmiştir (8). İlk kez 2019 yılının Aralık ayında gündeme gelen bu hastalığa özgü öneriler her geçen

gün gelişmekte ve değişmektedir. Hastalıkla ilgili bilinen gerçeklerden biri de altta yatan kronik hastalıklı bireylerde daha ağır seyrettiğidir. Bu nedenle kronik solunum sistemi hastalıkları gibi altta yatan hastalığı olan çocukların daha sıkı izleme ve erken tedaviye ihtiyaı olacağı düşünülmektedir (4). Spinal müsküler atrofi tip 1’de diğer tiplere göre solunum kaslarının tutulumu hastalığın erken evresinde olmakta ve daha ağır seyretmektedir (5). COVID19’un SMA’li bireylerde ciddi semptomları ortaya çıkarma riski olabileceği yakın zamanda oluşturulan bir çalışma raporunda bildirilmiştir (7).

Hastamızın zelliği COVID-19 için bildirilen son 14 günde COVID-19 tanılı/şüpheli bireyle temas gibi risk faktörlerinden SMA tip 1 hastalığı dışında hiçbirine sahip değilken asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olmasıdır. Yaşı itibariyle annesinden ayrı kalması pek mümkün olmayan olgunun aile bireylerinde SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu negatif olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle SMA hastalarının COVID19’a yakalanma riskinin normal popülasyondan daha fazla olduğu düşüncesindeyiz. Spinal müsküler atrofi tip 1’de solunum kaslarının görece zayıflığı hastaların maruz kaldığı viral patojenlerin daha zor atılmasına neden olmuş olabilir. Hastamızın asemptomatik seyretmesi ise COVID-19’da hasta yaşı küçüldükçe semptom çıkma olasılığının azalması nedeniyle olabilir. Elde ettiğimiz veri COVID-19’un SMA tip 1 hastalarında asemptomatik seyredebileceğidir. Ayrıca literatürde kistik fibroz gibi akciğer tutulumunun daha belirgin olduğu bir hastalıkta bile asemptomatik seyreden ocuk olgular bildirilmiştir (10, 11). Bu durum COVID19’un altta yatan akciğer hastalığı olan çocuklarda ngrldği kadar kötü seyretmeyebileceğini düşündürmektedir.

Spinal müsküler atrofi tedavisi için küratif olmamakla birlikte hastaların yaşam kaliteleri ve motor fonksiyonları üzerine önemli ölçüde katkısı olduğu bilinen antisense bir oligonükleotid olan nusinersen, intratekal olarak ilk 2 ayda önerilen dört yükleme dozunun ardından 4 ayda bir idame dozları ile verilmektedir. Yükleme dozlarından biri atlanırsa, diğer dozlar arasında en az 14 gün olacak şekilde hızlıca uygulanmalıdır. Eğer idame dozlardan biri atlanırsa ilk fırsatta uygulanmalı ve izlemde 4 ayda bir doz tekrarına devam edilmelidir (7). Tedavi yararını en üst düzeye çıkarmak için kaçırılan nusinersen

dozunu mümkün olan en kısa sürede vermek ve beklenen dozlama zamanına uyarak devam etmek gerekmektedir (9). Nusinersen tedavileri sonrası gözlenen yan etkilerden biri de alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (6). Bu bilgiden yola çıkarak biz asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcısı olan hastamıza verilecek olan nusinersen tedavisi sonrası oluşabilecek alt solunum yolu enfeksiyonunun COVID19 nedeniyle mi yoksa ilaç yan etkisi nedeniyle mi olduğuna yönelik tanı ve tedavi karmaşasına yol amamak nedeniyle tedaviyi erteleme kararı aldık.

Erken ve kesintisiz tedavinin özellikle infantil başlangıçlı SMA tip 1 tanılı çocuklar için, daha iyi sonuçlara yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(9). Bu verilerle hastamızın tedavi programını hem aksatmamak hem de alt solunum yolu enfeksiyon riskini artırmamak adına nusinersen tedavimizi 10 gün kadar erteledik. On gün sonraki kontrolde herhangi bir semptomu olmaması ve kontrol SARS-CoV PCR testi negatifleşmesi üzerine nusinersen tedavisini uyguladık. COVID19’un SMA hastalıklı bireylerde ciddi semptomları ortaya çıkarma riski altında olabileceği bildirilmesine rağmen bizim olgumuzun hem klinik olarak asemptomatik seyretmiş hem de nusinersen tedavisi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Spinal müsküler atrofi olgular için yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığı bilinen bu gibi tedavi süreçleri hastanelerde normal popülasyona göre daha fazla bulunmayı gerektirmektedir. Bu da COVID-19 gelişimine virüs bulaş riski üzerinden katkıda bulunabilmektedir. Bizim olgumuzun da aile içi bireyleri SARS-CoV-2 RT-PCR negatifken ve COVID-19 açısından risk oluşturacak temas öyküsü yokken pozitif olması bununla açıklanabilir. Bu nedenle SMA hastalarının tedavileri sırasında ilaç alabilmeleri için gerekli olan fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanlarınca yapılan değerlendirmeler bir süre ertelenebilir.

Sonuç olarak ilerleyen dönemlerde klinisyenler COVID-19 ile karşılaşmaya devam edeceklerdir. Bu durum sağlık hizmeti sağlayıcıları üzerinde büyük bir yük ve oluşturmakta ve acil olmayan hizmet ve prosedürlerin kesintiye uğramasına neden olmaktadır. Küratif tedavi seçeneği olmasa da özellikle SMA tip 1 hastalarının yaşam

kalitesi için kritik öneme sahip olan nusinersen gibi tedavilerin ülkelerin coğrafi konumları ve sağlık politikaları gibi durumlar dikkate alınarak hasta, aile ve klinisyenler arasında geliştirilen vakaya özgü uygulamalarla çok ertelenmeden yapılması kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. *Anesth Analg.* 2020;131(1):93-6.
2. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zenga Y, Chena H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* 2020;127:104366.
3. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection.* 2020;48(3):445-52.
4. Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, White ML, Iannaccone ST, Barker L, et al. Pulmonary Function in Spinal Muscular Atrophy. *J of Child Neurol.* 1994;9:326-9.
5. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010;24(15):1634-44.
6. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017-26.
7. Veerapandiyan A, Connolly AM, Finkel RS, Arya K, Mathews KD, Smith EC, et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. *Muscle & Nerve.* 2020;62(1):46-9.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-32.
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625-35.
10. Poli P, Goffredo M, Padoan R, Badolato R. Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):e18.
11. Cai J, Xu J, Lin D, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features, *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1547-51.