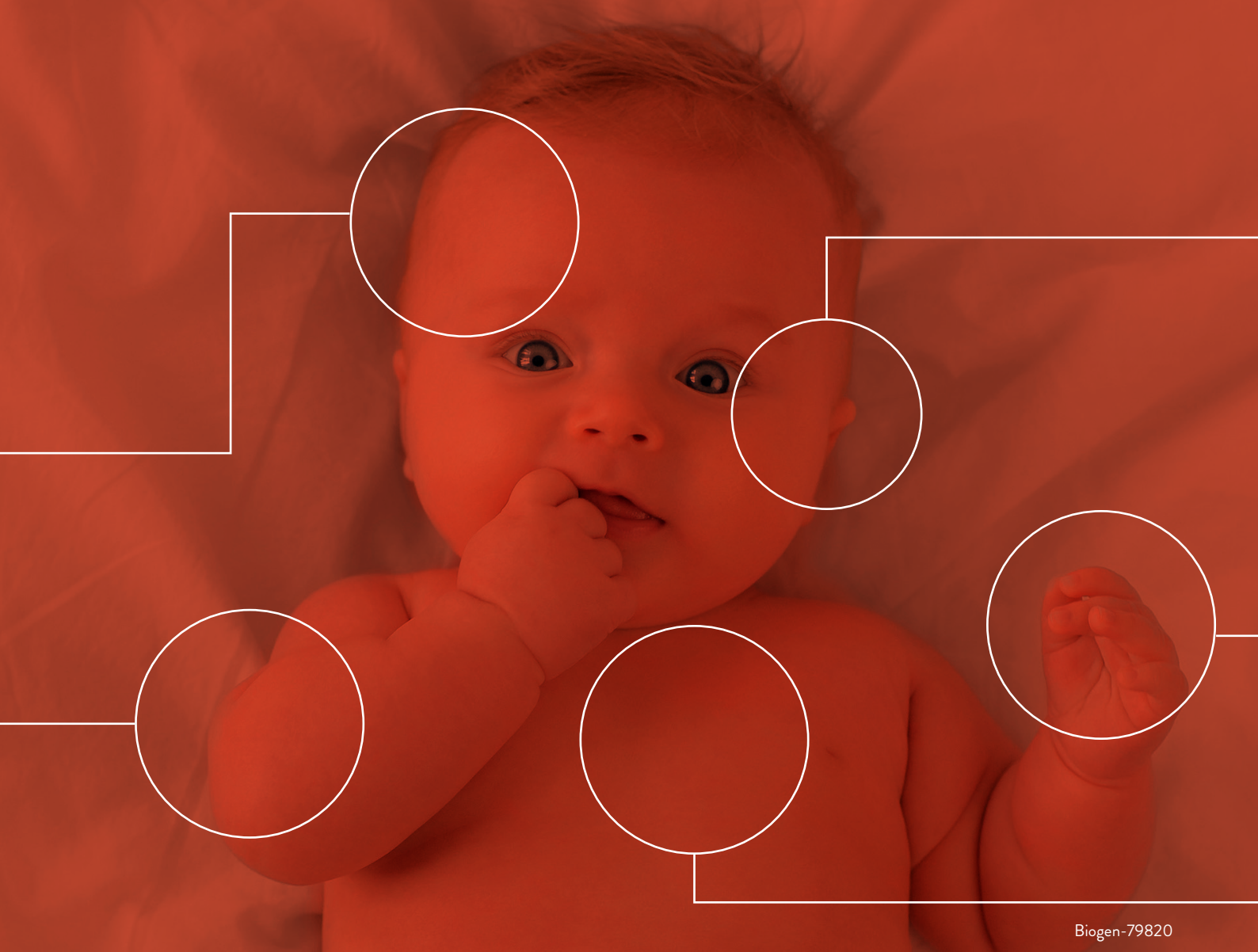


ZESTAW NARZĘDZI WSPOMAGAJĄCYCH DIAGNOSTYKĘ SMA

WCZEŚNIE PODJĘTE DZIAŁANIA
I WCZESNE LECZENIE RATUJĄ ŻYCIE



Biogen-79820

ZESTAW NARZĘDZI WSPOMAGAJĄCYCH DIAGNOSTYKĘ SMA

WCZEŚNIE PODJĘTE DZIAŁANIA. WCZEŚNIE PODJĘTE LECZENIE. RATUJĄ ŻYCIĘ.

Wczesna diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest najczęstszą genetyczną przyczyną zgonów noworodków. Najnowsze badania wskazują, że około jedno na każde 10 000 dzieci na świecie rodzi się z jakąś postacią SMA, a SMA typu 1 stanowi około 60% przypadków^{1,2}.

Pierwsza terapia modyfikująca przebieg SMA została zatwierdzona przez FDA w 2016 r., umożliwiając tym samym poprawę prognoz dla dzieci cierpiących na SMA, przy czym największe korzyści z leczenia można zaobserwować w przypadku jego wczesnego wdrożenia. W związku z tym zwiększenie świadomości na temat wczesnych objawów klinicznych i diagnostyki SMA nabiera kluczowego znaczenia³.

Słaba kontrola głowy po podniesieniu do pozycji siedzącej, oznaki trudności w poruszaniu nóżkami lub podnoszeniu przedmiotów u niemowlęcia, które jednocześnie bystro spogląda, uśmiecha się i jest kontaktowe, są sygnałami ostrzegawczymi potencjalnie świadczącymi o SMA. Rzadkość występowania tej choroby, a także fakt, że jej wczesne objawy u niemowląt mogą być również związane z innymi zaburzeniami neurologicznymi lub mięśniowymi często prowadzi do późnej diagnozy SMA. Jeśli objawy SMA nie zostaną właściwie rozpoznane to dziecko i jego rodzina mogą przejść przez „diagnostyczną odyseję” z przeprowadzaniem wielu badań zanim zostanie finalnie potwierdzone rozpoznane choroby SMA^{3,4}. **Szybkie kierowanie pacjenta na badania, wczesna diagnoza i zastosowanie leczenia odmieniającego życie są niezbędnymi działaniami z uwagi na szybką degenerację neuronów ruchowych na wczesnym etapie rozwoju choroby.** Przyszłe kontrolowanie SMA jest w Twoich rękach.

Pomimo wciąż utrzymujących się sytuacji, w której dochodzi do późnej diagnostyki SMA, **dane przedkliniczne i kliniczne sugerują, że wczesnie wdrożone leczenie farmakologiczne znacząco zwiększa korzyści dla pacjenta. Wyniki badań wskazują na to, że moment rozpoczęcia leczenia ma istotny wpływ na wyniki w zakresie motoryki i oczekiwaną długość życia^{5,6,7,8}.** U niemowląt z SMA typu 1 początek nieodwracalnego uszkodzenia nerwów ma miejsce w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia, przy czym utrata 90% neuronów ruchowych następuje w ciągu sześciu miesięcy życia⁹. Nawet w przypadku wdrożenia leczenia zatwierdzonego przez EMA jest oczywiste, że wczesna diagnoza ma kluczowe znaczenie.

Mamy wyjątkowe i ekscytujące możliwości pozwalające potencjalnie na radykalną poprawę jakości życia dzieci dzięki wczesnej diagnozie i odpowiednio wczesnemu, skutecznemu leczeniu. Niniejszy zestaw narzędzi wspomagających diagnozę SMA został opracowany, aby pomóc pracownikom systemu ochrony zdrowia rozpoznawać SMA u pacjentów, pilnie kierować ich na badania diagnostyczne oraz leczenie, co może radykalnie poprawić ich wyniki i prognozy lepszego rozwoju. Stosowanie tego narzędzia pozwala realnie odmienić sytuację pacjentów. Możesz znacząco odmienić życie dziecka, wychytując wczesne oznaki choroby.

Spis treści

Konieczność diagnozowania rdzeniowego zaniku mięśni na wczesnym etapie rozwoju choroby	2
Co to jest SMA?	4
Epidemiologia	5
Znaczenie wczesnej diagnozy i wdrożenia leczenia	5
Kliniczna ocena objawów choroby	7
Diagnostyka różnicowa	9
Badania wymagane do zdiagnozowania SMA	11
Standardy opieki: dostępne metody leczenia i potrzeba opieki interdyscyplinarnej	12
Piśmiennictwo	13

Co to jest SMA?

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest autosomalną recesywną chorobą nerwowo-mięśniową, charakteryzującą się obumieraniem neuronów ruchowych alfa w rdzeniu kręgowym, co powoduje postępujące osłabienie i paraliż mięśni proksymalnych¹⁰. SMA jest jednym z najczęstszych zaburzeń jednogennych występujących u ludzi i historycznie stanowiła główną genetyczną przyczynę zgonów wśród dzieci do drugiego roku życia¹¹. Do najczęściej występujących objawów SMA należy hipotonia i osłabienie mięśni tułowia i kończyn¹². W cięższych przypadkach dochodzi do osłabienia mięśni oddechowych, co prowadzi do niewydolności oddechowej.

Chociaż u 95% pacjentów występuje taka sama homozygotyczna delecja genu SMN1, kliniczna postać / fenotyp choroby charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem^{13,14}. Dużą zmienność fenotypową SMA można wyjaśnić istnieniem zapasowego genu SMN2¹³. Chociaż gen SMN2 odpowiada za wytwarzanie słabo funkcjonalnego białka, łączna liczba kopii i działanie genu SMN2 obecnych u każdego pacjenta jest odwrotnie skorelowana z przebiegiem choroby: większa liczba kopii genu SMN2 jest związana z łagodniejszym przebiegiem choroby i późniejszym jej początkiem. Zasadniczo:

Więcej kopii genu SMN2 = łagodniejszy fenotyp choroby

Zazwyczaj wyróżnia się pięć typów (postaci) SMA na podstawie wieku pacjenta w momencie wystąpienia choroby oraz najwyższego osiągniętego etapu rozwoju motorycznego^{13,14,15,16}. Na przykład u niemowląt z SMA typu 1 objawy pojawiają się przed ukończeniem szóstego miesiąca życia, a przed opracowaniem skutecznego leczenia takie dzieci nigdy nie osiągały etapu samodzielnego siedzenia, podczas gdy u pacjentów z inną postacią choroby obserwuje się jej łagodniejszy przebieg.

Należy pamiętać, że w miarę leczenia fenotyp choroby danego pacjenta może ulec zmianie. Na potrzeby tego zestawu narzędzi przedstawimy jednak ogólne omówienie najczęściej występujących obserwowanych objawów w pięciu historycznie rozróżnianych fenotypach (postaciach) choroby i opiszemy wczesne objawy kliniczne występujące w każdej z tych podgrup.

TYP	WIEK W MOMENCIE WYSTĄPIENIA OBJAWÓW	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA	ROZPOWSZECZENIE	MAKSYMALNY OSIĄGNIĘTY ETAP ROZWOJU MOTORYCZNEGO	LICZBA KOPII GENU SMN2*	OCZEKIWANA DŁUGOŚĆ ŻYCIA
0	prenatalnie	< 1%	< 1%	Brak; zmniejszone ruchy płodu	1	Dni lub tygodnie
1	< 6 miesięcy	60%	15%	Nie jest w stanie siedzieć samodzielnie	1, 2, 3	< 2 lata
2	6–18 miesięcy	25%	70%	Jest w stanie siedzieć samodzielnie, ale nie chodzi	2, 3, 4	20–40 lat
3	1,5 roku – 10 lat	15%	15%	Chodzi samodzielnie, lecz doświadcza regresu choroby	3, 4, 5	Normalna
4	> 35 lat	< 1%	1%	Powolne pogorszenie sprawności	4, 5	Normalna

Rysunek 1. Klasyfikacja SMA według typu. Zmodyfikowana tabela zaczerpnięta z dokumentu informacyjnego EMA¹⁷

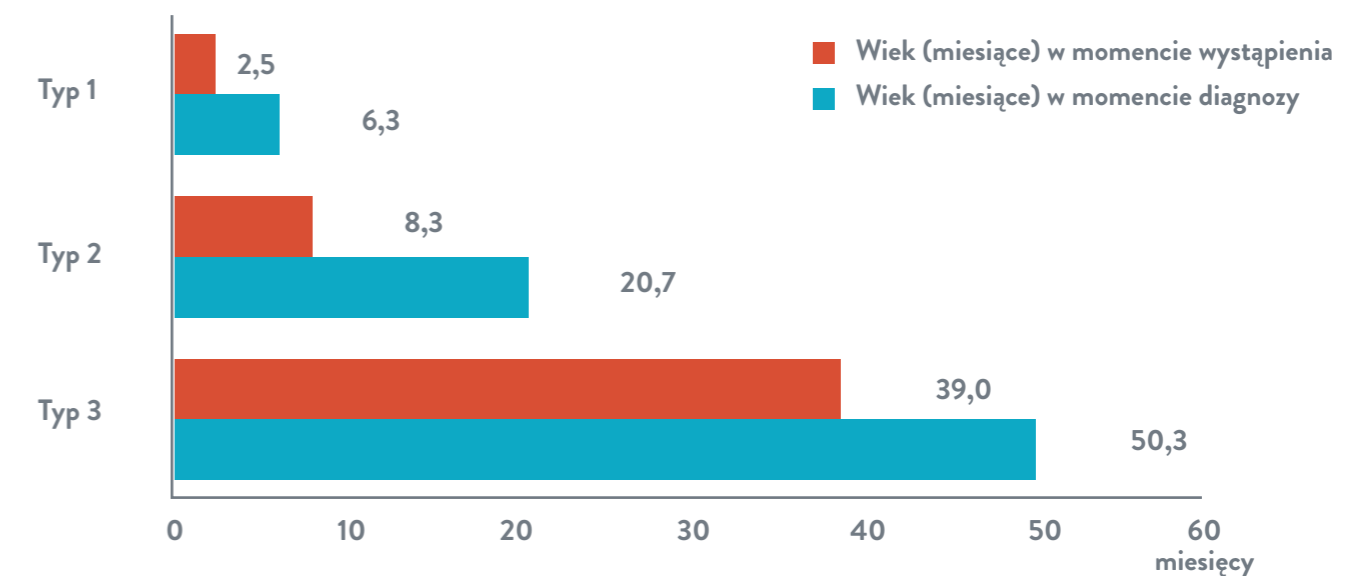
*Liczba podana pogrubioną czcionką oznacza dominującą liczbę kopii

Epidemiologia

Mimo że SMA jest chorobą rzadką, jest jednocześnie jedną z najczęstszych genetycznych przyczyn zgonów niemowląt. Obserwowane rozpowszechnienie choroby wynosi około 1 na 10000 urodzeń, a obserwowany wskaźnik nosicielstwa wynosi 1/40–1/60¹⁷. Ze względu na recesywne dziedziczenie oboje rodzice muszą być nosicielami, aby dziecko mogło odziedziczyć chorobę, ale jest mało prawdopodobne, aby choroba wystąpiła w poprzednich pokoleniach. SMA dotyka w równym stopniu dziewczęta i chłopców, lecz wskaźnik nosicielstwa różni się nieco w zależności od rasy. Podana częstość występowania nosicielstwa waha się od 1/47 w populacji rasy kaukaskiej do 1/72 w populacji Afroamerykanów¹⁸.

Znaczenie wczesnej diagnozy i wdrożenia leczenia

Opóźniona diagnoza dotycząca SMA jest częstym problemem i może stanowić znaczne obciążenie finansowe, logistyczne i emocjonalne dla rodzin. Wczesne rozpoznanie i właściwa diagnoza mogą znacząco odmienić życie dziecka.



Rysunek 2. Opóźniona diagnoza SMA wg typu^b. W publikacjach poświęconym kwestii późnej diagnozy u dzieci wykazujących objawy SMA stwierdzono, że średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania SMA wynosi od 5,3 do 6,3 miesiąca w przypadku typu 1 (średnie opóźnienie wynoszące 3,6 miesiąca), od 20,7 do 22,1 miesiąca w przypadku typu 2 (średnie opóźnienie wynoszące 14,3 miesiąca) oraz od 50,2 do 97,8 miesiąca w przypadku typu 3 (średnie opóźnienie wynoszące 43,6 miesiąca)^{3,4}.

Za *Pediatric Neurology*, Chia-Wei Lin MS, dr Stephanie J. Kalb, dr Wei-Shi Yeh w „Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review”, Volume 53, Issue 4, October 2015, Pages 293–300. Copyright © (2015) Elsevier. Przedruk za zgodą wydawnictwa Elsevier na licencji Creative Commons.

Wczesne zastosowanie leczenia ma kluczowe znaczenie dla zahamowania szybkiej i nieodwracalnej utraty neuronów ruchowych i znacząco zwiększa szanse na przeżycie pacjentów oraz uzyskanie korzyści w zakresie lepszego funkcjonowania.

Nusinersen: pierwszy lek na SMA zatwierdzony przez EMA

Dane z badań klinicznych dotyczących SMA wykazują, że wczesne wdrożenie leczenia zwiększa korzyści dla pacjenta. Nusinersen jest antysensownym oligonukleotydem (ASO) opracowanym pod kątem zwiększenia produkcji w pełni funkcjonalnego białka SMN z genu SMN2. Zarówno badania kliniczne, jak i przedkliniczne wskazują, że wczesne zastosowanie leczenia ma kluczowe znaczenie dla zmodyfikowania szybkiej i nieodwracalnej utraty neuronów ruchowych, prowadzącej ostatecznie do osłabienia i zaniku mięśni. Dane z badania ENDEAR fazy III z grupą kontrolną poddawaną terapii pozorowanej, mającego na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania nusinersenu u niemowląt z SMA typu 1 z 2 kopiami genu SMN2, wykazały, że odsetek niemowląt z odpowiednią w zakresie osiągniętych etapów rozwoju motorycznego w grupie przyjmującej nusinersen był znacząco wyższy (37 na 73 niemowląt [51%] w porównaniu z 0 na 37 [0%]), a prawdopodobieństwo przeżycia bez epizodów choroby było większe w grupie przyjmującej nusinersen w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,005$)¹⁹. Niemowlęta z krótszym czasem trwania choroby w momencie badania przesiewowego miały większe szanse na odniesienie korzyści z przyjmowania nusinersenu w porównaniu z niemowlętami z dłuższym czasem trwania choroby¹⁹.

Chociaż wszystkie niemowlęta z SMA typu 1 wykazywały istotną odpowiedź na leczenie nusinersenem, podanie tego leku przed 6 tygodniem życia dziecka pozwalało uzyskać jeszcze silniejszą odpowiedź na leczenie. Śródkresowa analiza danych z badania NURTURE, które obejmowało niemowlęta przedobjawowe (mediana wieku w momencie przyjęcia pierwszej dawki wynosiła 22 dni), potwierdza osiągnięcia w zakresie etapów rozwoju motorycznego¹⁹.

Wszystkie niemowlęta uczestniczące w badaniu NURTURE osiągnęły do tej pory etap rozwoju motorycznego (rys. 3) w postaci samodzielnego siedzenia i żadne z nich nie wymagało stałego wspomaganie oddychania przy użyciu respiratora. Porównując dane z badania NURTURE i ENDEAR, można zauważyć, że wczesne zastosowanie leczenia pozwala w znacznym stopniu zmienić fenotyp SMA i wspomaga prawidłowy rozwój dziecka^{19,20}.

Etap rozwoju	Łączna liczba niemowląt osiągających dany etap rozwoju, N (%)		
	ENDEAR (pacjenci objawowi; N=73)	NURTURE* (pacjenci przedobjawowi z 2 kopiami=genu; N=15)	NURTURE* (pacjenci przedobjawowi z 3 kopiami=genu; N=10)
Siedzenie (samodzielne, stabilne, w osi)	6/73 (8)	15/15 (100)	10/10 (100)
Stanie (z podparciem, samodzielne)	1/73 (1)	13/15 (92)	10/10 (100)
Chodzenie (z podparciem, samodzielne)	0/73 (0)	12/15 (88)	10/10 (100)

Mediana czasu uczestnictwa w badaniu wynosiła 280 dni w odniesieniu do badania ENDEAR oraz 1030 dni w odniesieniu do badania NURTURE. Rysunek 3. Podsumowanie osiągnięć etapów rozwoju motorycznego niemowląt przyjmujących nusinersen (Spinraza) w ramach badania ENDEAR i NURTURE^{19,20}.

Kliniczna ocena objawów

Wczesna diagnoza SMA polega w dużym stopniu na szybkim rozpoznaniu objawów przedmiotowych i objawów charakterystycznych dla tej choroby.

Chociaż występowanie hipotonii u „wiotkich niemowląt” jest wyzwaniem diagnostycznym, dokładny wywiad i badanie fizykalne mogą pomóc zidentyfikować jej przyczynę²². Rodzice często jako pierwsi rozpoznają potencjalne oznaki opóźnienia rozwoju motorycznego oraz zgłaszają obawy dotyczące różnych objawów, w tym dotyczących napięcia mięśniowego, siły, koordynacji i problemów z karmieniem²³. Szczegółowy wywiad rodzinny i wywiady medyczne obejmujące zdarzenia prenatalne mogą pomóc w zidentyfikowaniu przyczyny²⁴. Należy jednak pamiętać, że relacja rodzica dotycząca rozwoju dziecka może być niejednoznaczna i może wymagać zadania pytań uzupełniających²⁴.

Wyniki badania fizykalnego mogą wzmocnić przypuszczenia dotyczące choroby nerwowo-mięśniowej i powinny obejmować ocenę etapów rozwoju motorycznego odpowiednich do wieku, jak wskazano w publikacji Bright Futures²⁵. „Najważniejszymi objawami, na które należy zwracać uwagę u pacjenta, u którego podejrzewa się SMA, jest osłabienie mięśni, drżenie języka oraz osłabione lub niewystępujące lub nieobecne głębokie odruchy ścięgniaste.” Inne oznaki i objawy przedstawiono na rysunku 4. Dodatkowe wskazówki dotyczące metod wykluczania innych stanów chorobowych o podobnych cechach można znaleźć w rozdziale „Diagnoza różnicowa”.

OKREŚLENIE TYPU SMA NA PODSTAWIE OBJAWÓW				
Klasyfikacja	SMA typu 1 (choroba Werdniga-Hoffmanna)	SMA typu 2 (choroba Dubowitza)	SMA typu 3 (choroba Kugelberga-Welander / młodzieńcza postać SMA)	SMA typu 4 (postać dorosła)
Funkcje życiowe	Przyspieszenie oddechu Tachykardia, możliwa hipoksemia	Możliwa tachykardia i przyspieszenie oddechu		
Badanie HEENT	Drżenia mięśni języka Słaby płacz Możliwe wysoko wysklepione podniebienie	Drżenia mięśni języka	Możliwe łagodne drżenia mięśni języka	
Objawy płucne	Przyspieszenie oddechu Wystający brzuch w stosunku do ściany klatki piersiowej Oddychanie brzuszne, dzwonowata klatka piersiowa (z powodu słabych mięśni międzyżebrowych i oddychania przeponowego) Słaby kaszel Zagrożenie niewydolnością oddechową w przypadku wirusowej infekcji dróg oddechowych. Możliwy „grzechoczący” oddech (z powodu dysfagii)	Słaby kaszel Możliwe oddychanie brzuszne Możliwa dzwonowata klatka piersiowa (ze względu na słabe mięśnie międzyżebrowe i oddychanie przeponowe)		
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	Powolne pobieranie pokarmu Brak rozwoju Problemy z przyjmowaniem pokarmu lub dysfagia Możliwa aspiracja pokarmu do dróg oddechowych	Możliwy brak rozwoju Dysfagia		

Klasyfikacja	SMA typu 1 (choroba Werdniga-Hoffmanna)	SMA typu 2 (choroba Dubowitz)	SMA typu 3 (choroba Kugelberga-Welander / młodzięcza postać SMA)	SMA typu 4 (postać dorosła)
Układ nerwowy	<p>Hipotonia i osłabienie</p> <p>Leżenie na płasko ze zgiętymi łokciami i nogi opadają na boki przypominając pozycję żaby (hipotonia)</p> <p>Trudności w podnoszeniu kończyn wbrew grawitacji</p> <p>Nieosiągnięcie etapu samodzielnego siedzenia</p> <p>Bezwładność głowy po podniesieniu do pozycji siedzącej</p> <p>Postawa w zwisie pionowym: „wyslizgiwanie się” z powodu osłabienia pasa barkowego</p> <p>Pozycja w zwisie poziomym: zwisające bezwładnie kończyny, tworzące odwróconą literę U</p> <p>Hipotonia</p> <p>Zmniejszona siła mięśni</p> <p>Brak lub osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych</p> <p>Szybkie zmęczenie, najbardziej zauważalne podczas karmienia doustnego</p>	<p>Powolne ruchy kończyn, trudności w podnoszeniu kończyn wbrew grawitacji</p> <p>Opóźniona zdolność do samodzielnego siedzenia i/lub nabycie zdolności do samodzielnego siedzenia, a następnie jej utracenie</p> <p>Nieosiągnięcie etapu podniesienia się na nogach lub stania</p> <p>Możliwe drżenia mięśni kończyn</p> <p>Brak możliwości podniesienia się na nogach i/lub chodzenia</p> <p>Hipotonia</p> <p>Zmniejszona siła mięśni</p> <p>Brak lub osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych</p> <p>Szybkie zmęczenie jedzeniem lub aktywnością</p>	<p>Drżenie mięśni: może dotyczyć dowolnych mięśni np. kończyn lub twarzy</p> <p>Objaw Gowensa</p> <p>Objaw Trendelenburga</p> <p>Hiperlordoza</p> <p>Nadpronacja</p> <p>Hipotonia</p> <p>Zmniejszona siła mięśni</p> <p>Brak lub osłabienie</p> <p>Zmęczenie na skutek wysiłku</p> <p>Częste upadki</p> <p>Utrata zdolności przemieszczania się wraz z postępem choroby</p>	<p>Hipotonia</p> <p>Zmniejszona siła mięśni</p> <p>Brak lub osłabienie</p> <p>Zmęczenie na skutek wysiłku</p>

Rysunek 4. Wywiad medyczny i objawy fizyczne SMA^f

Na podstawie: Thomas W Prior, PhD, FACMG, Meganne E Leach, MSN, PNP, i Erika Finanger, MD, Spinal Muscular Atrophy. W: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., GeneReviews [ostatnia aktualizacja 14 listopada 2019 r.]

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/#sma.Differential_Diagnosis. Data dostępu: grudzień 2019 r. Copyright © 1993–2019, Uniwersytet Waszyngtonu, Seattle. GeneReviews jest zastrzeżonym znakiem towarowym Uniwersytetu Waszyngtonu w Seattle. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Wiek w momencie wystąpienia	Zaburzenie	Gen(y) lub obszar mutacji	Sposób dziedziczenia	Cechy kliniczne		
				Nakładające się na SMA	Odróżniające się od SMA	
< 6 miesięcy	Niemowlęcy rdzeniowy zanik mięśni zależny od płci	<i>UBA1</i>	XL	Hipotonia, osłabienie mięśni, arefleksja	Liczne wrodzone przykurcze stawowe, złamania	
	Rdzeniowy zanik mięśni, postać przeponowa typu 1 (SMARD1) 1 (OMIM 604320)	<i>IGHMBP2</i>	AR	Osłabienie mięśni, niewydolność oddechowa, hipo- lub arefleksja	Przeważające osłabienie mięśni dystalnych, porażenie przepony	
	Zespół Pradera-Williego	15q11.2- q13		Hipotonia	Słaby wysięk oddechowy występuje rzadko	
	Dystrofia miotoniczna typu 1	<i>DMPK</i>	AD	Hipotonia	Brak drżeń języka	
	Wrodzona dystrofia mięśniowa	Wiele genów	AR AD	Hipotonia, osłabienie mięśni	OUN, zajęcie oczu	
	Zaburzenia biogenezy peroksydomów, spektrum zespołu Zellwegera	Geny PEX	AR	Hipotonia	Utrata umiejętności, hepatosplenomegalia	
	Wrodzone zespoły miasteniczne	Wiele genów	AR AD	Hipotonia	Oftalmoplegia, ptoza, okresowa niewydolność oddechowa	
	Choroba spichrzeniowa glikogenu typu 2 (choroba Pompego)	<i>GAA</i>	AR	Hipotonia	Kardiomegalia	
	Inne: wrodzone miopatie, miopatie metaboliczne/mitochondrialne, neuropatie obwodowe.					
	> 6 miesięcy	Botulizm	ND.	ND.	Osłabienie mięśni proksymalnych	Wyraźne porażenia nerwów czaszkowych, ostry początek

Wiek w momencie wystąpienia	Zaburzenie	Gen(y) lub obszar mutacji	Sposób dziedziczenia	Cechy kliniczne	
				Nakładające się na SMA	Odróżniające się od SMA
Późniejszy wiek dziecięcy	Zespół Guillaína-Barrégo	Nieznane		Oslabienie mięśni	Podostry początek, wpływ na możliwości sensoryczne
	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a	DMD	XL	Hipotonia	Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy 10–20 razy wyższe od prawidłowego
	Niedobór heksozaminidazy A (postać dziecięca, przewlekła i dorosła)	HEXA	AR	Zespół dolnego neuronu ruchowego	Powolna progresja, postępująca dystonia, zwyrodnienie rdzeniowo-mózdkowe
	Choroba Fazio-Londe (zob. neuronopatia niedoborowa transportera ryboflawiny)	SLC52A2 SLC52A3	AR	Postępujące porażenie opuszkowe	Ograniczone do dolnych nerwów czaszkowych; postępuje do śmierci w ciągu 1–5 lat
	Amiotrofia monomeliczna (choroba Hirayamy) (OMIM 602440)	Nieznane		Oslabienie mięśni	Głównie szyjne, może dotyczyć języka (rzadko), inne nerwy czaszkowe niedotknięte
	Inne: neuropatie obwodowe, dystrofie mięśniowe				
Wiek dorosły	Opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni	AR	XL	Oslabienie mięśni proksymalnych, zanik mięśni, drżenia mięśni	Stopniowo postępująca; ginekomastia, zanik jąder, ograniczona płodność
	Stwardnienie zanikowe boczne	Wiele genów	AD AR XL	Może zaczynać się wyłącznie od objawów związanych z dolnym neuronem ruchowym	Postępujące zwyrodnienie komórek nerwowych; dotyczy zarówno górnych, jak i dolnych neuronów ruchowych

Rysunek 5. Zaburzenia, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)⁶

AD = autosomalny dominujący AR = autosomalny recesywny XL = zależny od płci

Za: Thomas W Prior, PhD, FACMG, Meganne E Leach, MSN, PNP, i Erika Finanger, MD, Spinal Muscular Atrophy. W: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., GeneReviews [ostatnia aktualizacja 14 listopada 2019 r.]

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/#sma.Differential_Diagnosis. Data dostępu: grudzień 2019 r. Copyright © 1993–2019, Uniwersytet Waszyngtonu, Seattle. GeneReviews jest zastrzeżonym znakiem towarowym Uniwersytetu Waszyngtonu w Seattle. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Badania wymagane do zdiagnozowania SMA

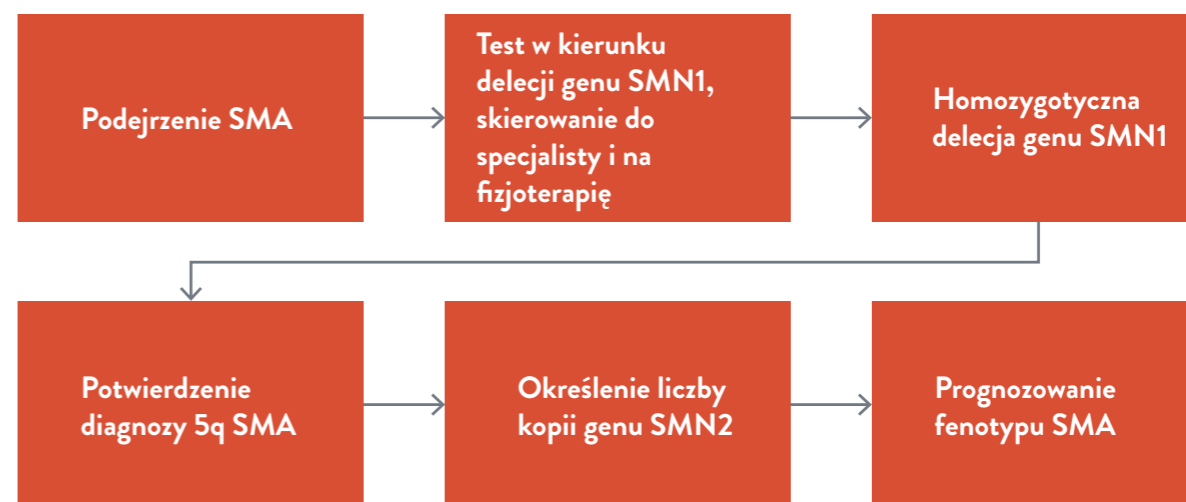
Analiza ilościowa genu SMN1 i SMN2 – Złoty standard badań diagnostycznych

W przypadku podejrzenia SMA proces potwierdzenia lub wykluczenia choroby jest stosunkowo prosty dzięki możliwości wykonania badania w kierunku delekcji genu SMN1 na chromosomie 5 (rys. 6). Zaledwie u 5% pacjentów z SMA występuje delekcja innego genu^{25,26}.

Aby nie opóźnić rozpoczęcia leczenia dzieci, u których podejrzewa się SMA, powinny być skierowane jednocześnie do specjalisty ds. chorób nerwowo-mięśniowych i na fizjoterapię w trakcie oczekiwania na wynik badań.

Definitywne potwierdzenie diagnozy SMA wymaga przeprowadzenia badań genetycznych. Potwierdzenie homozygotycznej delekcji genu SMN1 można uzyskać za pomocą testu PCR z zastosowaniem enzymów restrykcyjnych²⁷. Ta metoda nie pozwala jednak określić liczby kopii genu SMN1 lub SMN2. W przypadku stwierdzenia homozygotycznej delekcji genu należy przeprowadzić kolejne badania w celu określenia liczby kopii genu SMN2 i ustalenia właściwego przebiegu leczenia²⁸. Ze względu na brak możliwości wykluczenia heterozygotycznej delekcji testu PCR z zastosowaniem enzymów restrykcyjnych nie należy używać do badania nosicieli. *Zamiast tego badania można przeprowadzić analizę ilościową genu SMN1 i SMN2, stanowiącą „złoty standard” w diagnostyce SMA i badaniu nosicieli, metodą zależną od ligacji multipleksowej amplifikacji sond (MLPA), ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR) lub sekwencjonowania następnej generacji (NGS)^{28,29,30}.*

Gdy stwierdzenie homozygotycznej delekcji genu SMN1 potwierdzi rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), należy wykonać kolejne badania na potrzeby prognozowania fenotypu choroby (rys. 6)²⁶. *Należy zwrócić uwagę, że liczba kopii genu SMN2 nie jest idealnie skorelowana z postacią SMA, ale pomaga przewidzieć stopień nasilenia fenotypu choroby, jak opisano w rozdziale pt. „Co to jest SMA?”.* Od liczby kopii SMN2 jest uzależniony przebieg leczenia, jak opisano w kolejnym rozdziale, „Standardy opieki”.



Rysunek 6. Proces diagnostyczny rdzeniowego zaniku mięśni

Standardy opieki: dostępne metody leczenia i zapotrzebowanie na interdyscyplinarne zespoły opieki

Opieka wspomagająca, w tym wspomaganie oddychania i żywienia, również odgrywa istotną rolę w poprawie jakości życia pacjentów z SMA. W 2007 r. w czasopiśmie „Journal of Child Neurology” opublikowano artykuł zatytułowany „Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy”²⁸ (Uzgodnione stanowisko dotyczące standardu opieki nad pacjentami z rdzeniowym zanikiem mięśni), opracowany przez międzynarodowy, interdyscyplinarny zespół ekspertów ds. SMA²⁸. Dokument ten ustanowił ogólne wytyczne dotyczące leczenia i monitorowania SMA. Owe wytyczne stały się zbiorem praktycznych wskazówek dla klinicystów i podkreśliły potrzebę zapewnienia skoordynowanej, zindywidualizowanej, interdyscyplinarnej opieki nad pacjentem świadczonej przez neurologów, pulmonologów, chirurgów, ortopedów, gastroenterologów, dietetyków, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, logopedów, a także wsparcia psychospołecznego dla pacjentów i ich opiekunów. Opieka paliatywna rozpoczyna się w momencie postawienia diagnozy i kładzie nacisk na jakość życia i środki zapewniające komfort. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej może odegrać istotną rolę w koordynacji opieki, wspieraniu rodziny i wdrażaniu specjalistycznych zaleceń.

W związku z postępowaniem w leczeniu i opiece wspierającej dla pacjentów z SMA ostatnia aktualizacja standardu opieki została opublikowana w dwóch częściach: „Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendation for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care”²² (Rozpoznanie i leczenie rdzeniowego zaniku mięśni: Część 1: Zalecenia dotyczące procesu diagnostycznego, rehabilitacji oraz opieki ortopedycznej i żywieniowej) oraz „Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics” (Rozpoznanie i leczenie rdzeniowego zaniku mięśni: Część 2: Opieka pulmonologiczna i intensywne, leki, suplementy i immunizacja; inne organy i układy oraz zagadnienia etyczne). W związku ze zmieniającym się fenotypem choroby w miarę prowadzenia leczenia zalecenia pogrupowano w następujący sposób na podstawie najwyższego etapu rozwoju motorycznego osiągniętego przez pacjenta: pacjenci niesiedzący, siedzący i chodzący. *Osoby świadczące opiekę nad pacjentami, u których rozpoznano SMA, powinny zapoznać się z obydwoma dokumentami, jako że niniejszy zestaw narzędzi nie zawiera szczegółowego opisu przedstawionych w nich wytycznych dotyczących opieki.*

Poza zapewnieniem natychmiastowego dostępu leczenia po postawieniu diagnozy, skierowania dotyczące opieki psychologicznej i poradnictwa genetycznego należy zaoferować nie tylko pacjentowi (jeśli jest to właściwe ze względu na jego wiek), lecz także całej rodzinie²². Postawienie diagnozy SMA może mieć znaczący wpływ psychospołeczny. Qian et al opisuje dziesięć obszarów tematycznych związanych z doświadczanym obciążeniem, obejmujących konfrontację z możliwością przedwczesnej śmierci, dokonywanie trudnych wyborów dotyczących leczenia, obawę przed utratą zdolności funkcjonalnych, izolację społeczną, bezsenność i stres oraz wpływ na finanse rodziny³⁰. Zapewnienie wsparcia psychospołecznego ma kluczowe znaczenie i może być realizowane za pośrednictwem poradnictwa indywidualnego lub rodzinnego oraz grup wsparcia. Z uwagi na ich przeszkolenie w zakresie poradnictwa doradcy mogą zapewnić wsparcie psychospołeczne pacjentowi i jego rodzinie oraz pomóc im zrozumieć sposób dziedziczenia SMA, ryzyko ponownego wystąpienia tej choroby w przyszłości oraz opcje reprodukcyjne^{29,30}. Pomimo korzyści zapewnianych zarówno przez wsparcie psychospołeczne, jak i poradnictwo genetyczne dla rodzin i pacjentów, należy zachęcać do korzystania z tych usług w dogodnym czasie i u samodzielnie wybranego świadczeniodawcy.

Dokument ten został przygotowany przez Mary Curry, ND, Rosangel Cruz, MA i Jill Jarecki, PhD. Pragniemy podziękować Mary Schroth, MD, Garey'owi Noritzowi, MD i Danielowi Dorringtonowi, MD, za ich recenzję i cenne opinie na temat zawartości tego zestawu narzędzi. Pragniemy również podziękować Cure SMA Industry Collaboration za fundusze, które wsparły opracowanie niniejszego dokumentu.

Piśmiennictwo

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H (2017) Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 12: 124.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. (2017) A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 264: 1465–1473.
3. Lin, C.-W., Kalb, S. J., & Yeh, W.-S. (2015). Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric Neurology*, 53, 293–300. doi:https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
4. Belter, L., Cook, S., Crawford, T., Jarecki, J., Jones, C., Kissel, J., . . . Hobby, K. (2018). An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *Journal of Neuromuscular Diseases*. *Journal of Neuromuscular Diseases*. doi:10.3233/JND-170292
5. De Vivo, DC; Bertini, E; Hwu, W-L; Foster, R; Bhan, I; Gheuens, S; Farwell, W; Reyna, SP. (2018, marzec). Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results from the Phase 2 NURTURE Study. Sesja plakatu prezentowana na konferencji Muscular Dystrophy Association Clinical Conference, Arlington, VA.
6. Finkel, R., Chiriboga, C., Vajsar, J., Day, J., Montes, J., De Vivo, D., . . . Bishop, K. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*, 388, 3017–3026. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8
7. Finkel, RS; Kirschner, J; Mercuri, E; De Vivo, DC; Bertini, E; Foster, R; Reyna, SP; Farwell, W. (2017, czerwiec) Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (SMA): Final results from the phase 3 ENDEAR study Finkel, R. et al. *European Journal of Paediatric Neurology*, Volume 21, e14–e15. doi: https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(17)31478-2/fulltext
8. Finkel, RS; Kirschner, J; Mercuri, E; De Vivo, DC; Bertini, E; Foster, R; Reyna, SP; Farwell, W. (2018, marzec). Benefits of Earlier Treatment with Nusinersen in Infants and Children with Spinal Muscular Atrophy (SMA). Sesja plakatu prezentowana na konferencji Muscular Dystrophy Association Clinical Conference, Arlington, VA.
9. Swoboda, K., Prior, T., Scott, C., McNaught, T., Wride, M., Reyna, S., & al., e. (2005). Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function. *American Neurological Association*, 57(5), 704–712. doi:10.1002/ana.20473
10. Adele D'Amico, Eugenio Mercuri, Francesco D Tiziano, Enrico Bertini *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 71. Opublikowano w Internecie 2 listopada 2011 r. doi: 10.1186/1750-1172-6-71
11. Glascock, J., Sampson, J., Haidet-Phillips, A., A, C., Darras, B., Day, J., . . . Jarecki, J. (2018). Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screen. *Journal of Neuromuscular Disease*. doi:10.3233/JND-180304
12. Simone, C., Ramirez, A., Bucchia, M., Rinchetti, P., Rideout, H., Papadimitriou, D., . . . Corti, S. (2016, marzec). Is Spinal Muscular Atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 13(5), 1003–1020. doi:10.1007/s00018-015-2106-9.
13. Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015, listopad). Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*, 33(4), 831–846. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004.
14. Farrar, M. A., & Kiernan, M. C. (2015). The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics*, 12, 290–302. doi:10.1007/s13311-014-0314-x
15. Wirth, B., Brichta, L., Schrank, B., Lochmüller, H., Blick, S., & al., e. (2006). Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet*, 119, 422–428.
16. Wadman, R., Stam, M., Gijzen, M., Lemmink, H., Snoeck, I., Wijngaarde, C., & al., e. (2017). Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 365–367.
17. SMA Europe and TREAT-NMD. (2016). Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. Londyn: Europejska Agencja Leków. Pobrano z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500217553.pdf
18. Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E., . . . Allitto, B. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72400 specimens. *European Journal of Human Genetics*, 20, 27–32. doi:10.1038/ejhg.2011.134
19. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1723–1732.

20. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378: 625–35
21. Vivo DC, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study (2019) *Neuromuscul Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
22. Peredo, D. E., & Hannibal, M. C. (2009, wrzesień). The Floppy Infant: Evaluation of Hypotonia. *Pediatrics in Review*, 30(9). doi:10.1542/pir.30-9-e66
23. Tervo RC. Parent's reports predict their child's developmental problems. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(7):601–611. Pulsifer MB, Hoon AH, Palmer FB, Gopalan R, Capute AJ. Maternal
24. National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. (2018). Signs of Weakness by Parent Report. Pobrano z: <https://childmuscleweakness.org/know-the-signs/signs-of-weakness-by-parent-report/>
25. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents* [przewodnik kieszonkowy]. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017
26. Glascock, J., Sampson, J., Haidet-Phillips, A., A, C., Darras, B., Day, J., . . . Jarecki, J. (2018). Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screen. *Journal of Neuromuscular Disease*. doi:10.3233/JND-180304
27. Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., . . . Group, S. C. (2018, luty). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*, 28(2), 103–115. doi:doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
28. Feldkötter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F., & Wirth, B. (2002, luty). Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*, 70(2), 358–68.
29. Arkblad, E., Tulinius, M., Kroksmark, A., Henricsson, M., & Darin, N. (2009, maj). A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr*, 98(5), 865–72. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x.
30. Tiziano, F., Pinto, A., Fiori, S., Lomastro, R., Messina, S., Bruno, C., . . . Brahe, C. (2010, styczeń). SMN transcript levels in leukocytes of SMA patients determined by absolute real-time PCR. *Eur J Hum Genet*, 18(1), 52–8. doi:10.1038/ejhg.2009.116.