

RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI – BADANIA PRZESIEWOWE U NOWORODKÓW I ICH ROLA W PODJĘCIU WCZESNEGO LECZENIA. EFEKTY TERAPEUTYCZNE WCZESNEJ TERAPII, MOŻLIWOŚCI WYNIKAJĄCE Z REFUNDACJI

SPINAL MUSCULAR ATROPHY – NEONATAL SCREENING AND ITS ROLE IN EARLY TREATMENT. THERAPEUTIC EFFECTS OF EARLY THERAPY, POSSIBILITIES RESULTING

Anna Lemska¹, Maria Mazurkiewicz-Betdzińska¹

STRESZCZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, w której przebiegu dochodzi do utraty neuronów ruchowych rdzenia kręgowego, co prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni. SMA jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą obwodowego układu nerwowego, mającą swój początek w wieku wczesnodziecięcym. W zależności od obrazu klinicznego wyróżnia się kilka typów choroby. SMA nieleczona nieuchronnie prowadzi do unieruchomienia, niepełnosprawności ruchowej, a w przypadkach skrajnych do niewydolności oddechowej i zgonu. Dzięki opracowaniu i wdrożeniu trzech skutecznych terapii w skojarzeniu z programem badań przesiewowych zasadniczo zmieniły się losy pacjentów dotkniętych rdzeniowym zanikiem mięśni.

SŁOWA KLUCZOWE: rdzeniowy zanik mięśni, przesiew noworodkowy, SMA leczenie

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a progressive neurodegenerative disease characterized by degeneration of the motoneurons of the anterior horn cells of the brainstem and spinal cord, leading to muscle weakness. SMA is the most common genetically determined autosomal recessive disease of the peripheral nervous system with beginning in early childhood. Depending on the clinical manifestation, several forms of the disease are distinguished. If patients are left untreated, SMA leads to immobilization, motor disability and, in extreme cases, to respiratory failure and death. Thanks to the development and implementation of three effective therapies in combination with a screening program, the fate of patients suffering from spinal muscular atrophy has changed dramatically.

KEY WORDS: spinal muscular atrophy, newborn screening, SMA treatment

WPROWADZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest autosomalnie recesywną chorobą zwyrodnieniową neuronów ruchowych rdzenia kręgowego, charakteryzującą się postępującym osłabieniem i zanikiem mięśni. Przed wprowadzeniem leczenia chorobę zaliczano do najczęstszych genetycznie uwarunkowanych przyczyn zgonu w wieku niemowlęcym. U podłoża SMA leży mutacja w genie SMN 1, który koduje białko SMN (ang. survival of motor neuron) uczestniczące w obróbce cząsteczek RNA wszystkich klas, w tym także w procesie składania cząsteczek informacyjnego RNA oraz ich transporcie z jądra komórkowego do komórek nerwowych. Choć nie do końca wyjaśniono molekularny patomechanizm leżący u podłoża SMA, przedstawiona funkcja wydaje się kluczowa. Gen SMN 1 jest zlokalizowany na chromosomie 5, w tym samym

regionie znajduje się także siostrzany gen SMN2, różniący się jedynie kilkoma nukleotydami. Ta różnica sprawia, iż transkrypt genu SMN2 w przeważającej ilości nie zawiera w sobie eksonu 7, tym samym nie powstaje z niego funkcjonalne białko SMN. Szacuje się, że jedynie około 10% powstających cząsteczek stanowi matrycę dla prawidłowego białka SMN [1].

Częstość występowania SMA w Europie szacuje się na 1 : 8400 noworodków, a częstość nosicielstwa na 1 : 40–50 [2, 3]. U większości chorych stwierdza się mutację o typie delecji eksonu 7 genu SMN 1 na obu jego allelach. Natomiast przyczyną choroby u niespełna 5% populacji jest delecja heterozygotyczna oraz mutacja punktowa [1].

Wykazano silną korelację między liczbą kopii SMN 2 a fenotypem klinicznym choroby: im więcej kopii genu SMN 2, tym łagodniejszy przebieg kliniczny. U pacjentów w przypadku ostrej postaci SMA

¹ Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Anna Lemska, Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. 58 349 23 90, e-mail: annalemska@gmail.com

(typ 1) zwykle stwierdza się dwie kopie genu SMN 2, natomiast u pacjentów z typem pośrednim (typ 2) 2–3 kopie. Przy klinicznie łagodnych objawach stwierdza się 3, 4, a nawet więcej kopii genu. W związku z tym liczbę kopii genu SMN 2 zwyczajowo określa się mianem głównego modyfikatora fenotypu SMA [2].

BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

Badania przesiewowe noworodków (ang. newborn screening – NBS) wykrywające choroby wrodzone, umożliwiają wczesne podjęcie odpowiednich kroków terapeutycznych, w sytuacji modelowej – przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Na świecie badania te są uznawane za jedno z ważniejszych osiągnięć w historii medycyny profilaktycznej [4]. Od kwietnia 2021 roku ruszył w Polsce program pilotażowy, w którym badanie w kierunku SMA zaliczono do noworodkowych badań przesiewowych, to umożliwiło identyfikowanie chorych najczęściej przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Sukces programu pilotażowego zaowocował włączeniem badania w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni do Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej, finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia; obecnie program ten obejmuje 30 jednostek chorobowych. W odróżnieniu od innych chorób wykrywanych w ramach NBS, rdzeniowy zanik mięśni nie jest chorobą z kręgu wad metabolicznych, więc test nie jest oparty na badaniu biochemicznym. W Polsce jest stosowana metoda analizy krzywych topnienia produktów amplifikacji fragmentu DNA (PCR-HRM), umożliwia ona identyfikację homozygotycznej delecji eksonu 7 genu SMN1, najczęstszej mutacji leżącej u podłoża SMA. Uzyskany wynik jest weryfikowany za pomocą techniki MLPA – multipleksowej amplifikacji sond, zależnej od ligacji [5]. Należy więc podkreślić, iż w badaniu przesiewowym nie zostaną zdiagnozowane dzieci, u których stwierdza się mutację punktową i delecję heterozygotyczną.

Uzyskanie wyniku nieprawidłowego jest wskazaniem do wezwania noworodka do ośrodka koordynującego opiekę i leczenie nad chorymi z SMA. W ośrodku przeprowadza się informacyjną rozmowę z rodzicami lub opiekunami, ocenę kliniczną noworodka, wykonuje się badania weryfikacyjne potwierdzające ostateczne rozpoznanie (z krwi obwodowej), a w razie potwierdzenia choroby planuje się postępowanie terapeutyczno-rehabilitacyjne, które jest uzależnione od liczby kopii genu SMN 2. W przypadku stwierdzenia jednej kopii genu SMN 2, co prawdopodobnie wiąże się z postacią SMA 0, dalsze postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od stanu klinicznego noworodka i decyzji rodziców/opiekunów, noworodek zostaje objęty opieką paliatywną. Jeśli w badaniu genetycznym stwierdzono 2 lub 3 kopie genu SMN 2, jest konieczne bezzwłoczne podjęcie leczenia,

przy zastosowaniu onasemnogen abeparwówek lub nusinersen. W przypadku stwierdzenia 4 lub więcej kopii leczenie w zależności od stanu klinicznego jest podejmowane w momencie stwierdzenia klinicznych objawów choroby. W takim wypadku jest konieczne zaplanowanie regularnych wizyt kontrolnych w celu oceny neurologicznego rozwoju z wykorzystaniem skal fizjoterapeutycznych (m.in. CHOP INTEND i HFMSE).

Zgodnie z dostępnymi danymi zachorowalność na rdzeniowy zanik mięśni w populacji polskiej, wyliczona na podstawie zidentyfikowanych w ramach NBS noworodków z mutacją, wynosi 1/6841 urodzeń. Najczęściej stwierdzano 3 lub 2 kopie genu SMN 2. Czas, jaki upłynął od urodzenia dziecka do uzyskania wyniku przesiewowego, to średnio osiem dni, a wyniku badania potwierdzającego 14 dni [6].

LECZENIE

Jednym z warunków koniecznych do rozpoczęcia programu badań przesiewowych jest dostępność odpowiedniego leczenia, umożliwiającego spowolnienie lub zatrzymanie objawów choroby. Poznanie patomechanizmu prowadzącego do klinicznej prezentacji objawów przyczyniło się do rozwoju dwóch ścieżek terapeutycznych – leków, dzięki którym uzyskuje się wzrost ilości funkcjonalnego białka SMN. Pierwsza ścieżka to lek, który działa przez modyfikację RNA genu SMN2, druga zaś umożliwia dostarczenie do organizmu gotowego genu SMN 1. Obecnie w Polsce są zarejestrowane trzy leki: nusinersen, rysdyplam oraz onasemnogen abeparwówek. Wszystkie zostały dopuszczone przez agencje lekowe na podstawie badań klinicznych, w których wykazano wysoką skuteczność terapeutyczną w hamowaniu postępów choroby. Wymienione leki są stosowane w ramach Programu Lekowego B.102. Zgodnie z założeniami programu, każdy chory ze stwierdzoną mutacją jest objęty opieką wielospecjalistyczną, a postępowanie terapeutyczne jest uzależnione od stwierdzonej liczby kopii genu SMN 2. Kwalifikacji do Programu Lekowego dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni.

Pierwszym lekiem, który został zarejestrowany i dopuszczony do leczenia pacjentów z SMA, jest nusinersen, oligonukleotyd antysensowny modyfikujący składanie prekursora mRNA genu SMN 2, w efekcie powstaje więcej białka SMN. Lek jest podawany raz na cztery miesiące dokanałowo drogą nakłucia lędźwiowego [7].

Lekiem o podobnym mechanizmie działania jest rysdyplam, podawany codziennie doustnie, w formie syropu. Sposób podania umożliwia bezpieczne prowadzenie terapii w warunkach ambulatoryjnych. Zgodnie z założeniami programu B.102 lek jest stosowany w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do podania nusinersenu, głównie z powodu nasilonej skoliozy, która uniemożliwia nakłucie lędźwiowe [8]. Obydwa leki, nusinersen i rysdyplam, są podawane do końca życia pacjenta.

Kolejnym lekiem opracowanym w celu leczenia rdzeniowego zaniku mięśni jest onasemnogen abeparwówek, dostępny w Unii Europejskiej od maja 2020 roku do leczenia pacjentów z bialleliczną mutacją w genie SMN 1. Podobnie jak w przypadku dwóch powyżej wymienionych leków, również ten działa przez przywrócenie prawidłowego poziomu białka SMN. Onasemnogen abeparwówek zalicza się do tzw. wysoce innowacyjnych terapii genowych; za pomocą niepatogennego wektora wirusowego (w tym celu użyto adenowiraserotypu 9, w skrócie: AAV9) do organizmu dostarcza się gotowy transgen SMN1, produkujący deficytowe białko. Terapia genowa w formie godzinnego dożylnego wlewu działa bezpośrednio na przyczynę choroby i jest stosowana raz w życiu [9]. Z uwagi na ograniczenia rejestracyjne lek jest stosowany tylko u pacjentów najmłodszych; zgodnie z Programem Leczenia refundacją są objęte niemowlęta z NBS lub wynikiem badań prenatalnych potwierdzającym rozpoznanie, do 6 m.ż./180 dnia życia, z nie więcej niż trzema kopiami genu SMN 2, pod warunkiem, że wcześniej nie stosowano u nich żadnego leczenia modyfikującego przebieg SMA [10]. Według zaleceń producenta terapia jest stosowana wyłącznie na wysokospecjalistycznych oddziałach zajmujących się leczeniem SMA. Przed podaniem leku jest oceniana m.in. funkcja serca, wątroby i nerek, a także poziom przeciwciał anti-AAV9. Z uwagi na działania niepożądane, w tym głównie przejściowe zaburzenia funkcji wątroby, zaleca się ściśle kontrolowanie aktywności parametrów wątrobowych oraz leczenie immunomodulujące do czasu normalizacji aktywności enzymów wątrobowych. Z uwagi na stosowaną sterydoterapię trzeba pamiętać o modyfikacji kalendarza szczepień pacjenta, należy odroczyć stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Odstęp pomiędzy szczepieniem BCG a podaniem terapii genowej powinien wynosić minimum dwa tygodnie [11].

Oprócz stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w przypadku pacjenta z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni nie należy zapominać o wielospecjalistycznej opiece, m.in. fizjoterapeutycznej, dietetycznej, gastroenterologicznej, ortopedycznej, pulmonologicznej oraz neurologicznej jako koordynatorze opieki nad pacjentem. Ponadto w fazie badań klinicznych pozostają leki poprawiające siłę mięśniową: inhibitor miostatyny oraz aktywator troponiny [12].

PODSUMOWANIE

Nusinersen, rysdypłam oraz onasemnogen abeparwówek to trzy dostępne leki modyfikujące przebieg SMA. Na podstawie wyników badań klinicznych

dowodzono, iż skuteczność terapii trzema dopuszczonymi substancjami jest porównywalna, u chorych obserwowano nie tylko poprawę funkcji motorycznych, ale także funkcji opuszkowych i oddechowych. Warto podkreślić, że dotychczas nie ma dowodów na to, że łączenie leków modyfikujących przebieg choroby jest bardziej skuteczne od stosowania któregośkolwiek z dostępnych leków w monoterapii.

Dotychczasowe doświadczenia własne z noworodkami z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni potwierdzają wysoką efektywność programu badań przesiewowych. Szybka diagnostyka, często przed pojawieniem się objawów klinicznych choroby, oraz bezzwłoczne zastosowanie dobrze dobranej terapii dają szansę na załagodzenie objawów choroby lub zapobieżenie ich wystąpieniu. Dostęp do wszystkich nowoczesnych terapii modyfikujących przebieg choroby w połączeniu z opieką wielospecjalistyczną sprawia, że leczenie rdzeniowego zaniku mięśni w Polsce stoi na najwyższym poziomie.

PIŚMIENNICTWO

1. Lopez-Cortes A i wsp. Molecular pathogenesis and new therapeutic dimensions for spinal muscular atrophy. *Biology* 2022 (Basel)11(6).
2. Jędrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A. Spinal muscular atrophy – new therapies, new challenges. *Neurol Neurochir Pol* 2020;54(1):8–13. doi:10.5603/PJNNS.a2019.0068
3. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE i wsp. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genet Med* 2020;22(5):945–953.
4. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D; SMA NBS World StudyGroup. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord* 2021;31(6):574–582.
5. Gos M i wsp. Badania przesiewowe noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni. *Postępy Neonatologii* 2021;3:27–34.
6. Gos M i wsp. Screening noworodkowy – aktualna sytuacja w Polsce. *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci* 2022:79–86.
7. Goodkey K, Aslesh T, Maruyama R, Yokota T. Nusinersen in the treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Methods Mol Biol* 2018;1828:69–76.
8. Kakazu J, Walker NL, Babin KC i wsp. Rysdypłam for the use of Spinal Muscular Atrophy. *OrthopRev (Pavia)* 2021;13(2):25579. Published 2021 Jul 12.
9. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene abeparvovec-xioi: gene therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother* 2020;54(10):1001–1009.
10. Program Lekowy Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni B.102.
11. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii ws. szczepień BCG w związku z wprowadzeniem terapii genowej SMA.
12. Kotulska K. Leki poprawiające siłę mięśniową w SMA. *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci* 2022:87–90.

data przyjęcia pracy - 8.08.2023

data akceptacji - 28.08.2023