

# Rdzeniowy zanik mięśni

Maria Jędrzejowska

Terminem rdzeniowy zanik mięśni obejmuje się heterogenną grupą dziedzicznych chorób nerwowo-mięśniowych, których cechą wspólną jest utrata motoneuronów rdzenia kręgowego, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni. Poszczególne postacie choroby charakteryzują się zatem podobnymi objawami klinicznymi, ale o różnym stopniu nasilenia, rozkładzie zaników, sposobie dziedziczenia i podłożu molekularnym.

Najczęstszą postacią w tej grupie chorób jest dosiebny rdzeniowy zanik mięśni (ang. **spinal muscular atrophy, SMA**), związany z mutacjami genu *SMN1*. Jest to jedna z najczęstszych chorób nerwowo-mięśniowych, druga po dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Choroba dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. Częstość występowania SMA szacuje się na 1 na 7-10 tysięcy urodzeń. Wynika z tego, że nosicielem mutacji jest co 42-50 osoba w populacji. Prace z ostatnich lat, w tym badania prowadzone w Polsce, wskazują jednak na wyższą częstość nosicielstwa w granicach 1 na 34-35 osób. Być może zatem choroba występuje częściej niż sądzono, ale nie jest prawidłowo rozpoznawana.

## **Obraz kliniczny:**

Obraz kliniczny rdzeniowego zaniku mięśni jest bardzo zróżnicowany pod względem początku i stopnia nasilenia objawów. Choroba może rozpocząć się zarówno w okresie płodowym jak i w wieku dojrzałym. Pewne objawy występują jednak stale, niezależnie od wieku i zaawansowania choroby :

- Symetryczne, postępujące osłabienie siły mięśniowej (najsłabsze są mięśnie obręczy biodrowej, w następnej kolejności obręczy barkowej)
- Zaoszczędzenie mięśni przepony i mięśni zewnętrznych gałki ocznej
- Wiotkie napięcie
- Osłabienie lub brak odruchów głębokich ( jako pierwszy zanika odruch kolanowy)
- Drżenie palców

Nie stwierdza się zaburzeń czucia, objawów piramidowych, zaburzeń zwieraczowych. Rozwój psychiczny jest prawidłowy.

### **Klasyfikacja:**

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Konsorcjum SMA wyróżnia się 3 podstawowe formy kliniczne: SMA1, SMA2 i SMA3. W ostatnim okresie poszerza się tę klasyfikację o formę dorosłych SMA4 (tabela I). W klasyfikacji tej podstawowym kryterium jest wiek zachorowania i stopień rozwoju ruchowego pacjenta.

Tabela I. Klasyfikacja dosiebnego rdzeniowego zaniku mięśni

Typ SMA	Wiek zachorowania	Rozwój ruchowy	Okres przeżycia
SMA1 (postać ostra, choroba Werdniga-Hoffmanna)	<6mż	Nie siedzi samo	2-4 lata, u około 10% dłuższy
SMA2 (postać pośrednia)	<18mż	Siedzi samo, nie chodzi	Często wieloletni
SMA3 (postać łagodna, choroba Kugelberga-Welander)	18mż- 20 (lub 30) rż	Chodzi bez pomocy	Przeciętny jak w populacji
SMA4 (postać dorosłych)	>20-30 rż	Chodzi bez pomocy	Przeciętny jak w populacji

### **SMA1 (postać ostra, choroba Werdniga-Hoffmanna)**

W ostrej postaci rdzeniowego zaniku mięśni pierwsze objawy choroby najczęściej pojawiają się w drugim, trzecim miesiącu życia. Po kilku tygodniach-miesiącach pozornego zdrowia otoczenie zaczyna niepokoić brak postępu w rozwoju ruchowym dziecka. Zwraca uwagę cichy płacz i łatwe męczenie się przy ssaniu i połykaniu. Mięśnie międzyżebrowe są znacznie osłabione, dominuje przeponowy tor oddychania. Osłabienie mięśni oddechowych usposabia do ciężkich infekcji dróg oddechowych. Dziecko nie osiąga zdolności samodzielnego siedzenia.

Rokowanie w postaci ostrej jest niepomyślne. Do niedawna około 90% tych dzieci umierało do 4 roku życia. W związku z coraz lepszą opieką, a także wprowadzaniem nieinwazyjnych i inwazyjnych metod wspomagania oddechu czas przeżycia w tej grupie wydłuża się.

### **SMA2 (postać pośrednia)**

W postaci pośredniej dziecko początkowo rozwija się prawidłowo- unosi głowę o czasie, przekręca na boki, zaczyna siadać, czasem nawet raczkować czy stać przy sprzętach. Nigdy jednak nie osiąga zdolności samodzielnego chodzenia. W badaniu stwierdza się globalne osłabienie siły mięśniowej, najsłabsze są mięśnie osiowe i mięśnie obręczy biodrowej. Zwraca uwagę drżenie paluszków i delikatne, hiperplastyczne dłonie. Odruchy głębokie z reguły są zniesione, z upływem czasu zaznacza się zanik mięśni. Ze względu na znaczne osłabienie mięśni i długotrwałe unieruchomienie w pozycji siedzącej, wcześniej dochodzi do przykurczów stawowych oraz skrzywień kręgosłupa. Okres przeżycia chorych na SMA2 zależy od poziomu opieki, stopnia zapobiegania i leczenia powikłań. Właściwa rehabilitacja, protezowanie, a w odpowiednim czasie operacja skoliozy zmniejszają stopień niewydolności oddechowej i tym samym wydłużają czas przeżycia chorych na SMA2.

### **SMA3 (postać łagodna, choroba Kugelberga-Welander)**

W postaci łagodnej rozwój ruchowy w pierwszym roku życia jest prawidłowy. Dziecko o czasie zaczyna dźwigać głowę, siadać, chodzić. W pewnym wieku pojawia się osłabienie mięśni obręczy biodrowej pod postacią trudności z wchodzeniem po schodach, wstawaniem z pozycji siedzącej, bieganiem. Początek bywa jednak trudny do uchwycenia, czasem rodzice zauważają, że dziecko jest mniej sprawne niż rówieśnicy, czasem złe wyniki na lekcjach wychowania fizycznego skłaniają do poszukiwania przyczyny.

W grupie SMA3 wyróżnia się dwie podgrupy- 3a i 3b. W SMA3a pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 3 rokiem życia. Czasem od początku dziecko chodzi źle, przewraca się, wstaje podpierając się o przedmioty, nie biega. W tej grupie relatywnie wcześniej obserwuje się utratę zdolności samodzielnego chodzenia (około 30% w 3a vs 3% w 3b w okresie 10 lat od początku objawów). W grupie 3b, z początkiem objawów po 3 roku życia, pierwsze objawy mogą być bardzo dyskretne i długo niezauważane. Jako pierwsze obserwuje się trudności z bieganiem, wchodzeniem po schodach, wejściem do autobusu. W badaniu stwierdza się przede wszystkim symetryczne osłabienie mięśni obręczy biodrowej. Wraz z postępem choroby zajęte są mięśnie obręczy barkowej oraz mięśnie odsiebne. Może

występować rzekomy przerost łydek, podobnie jak w dystrofii Beckera. Obserwuje się drżenie palców, fibrylacje na języku, fascykulacje mięśni. Odruchy głębokie są osłabione, jako pierwszy zanika odruch kolanowy. Przebieg choroby jest powoli postępujący, czasem przez wiele lat stacjonarny. Pogorszenie sprawności ruchowej często wiąże się z unieruchomieniem z powodu złamania kończyny, operacji lub infekcji.

#### **SMA 4 (postać dorosłych)**

Do tej grupy zalicza się chorych, u których objawy wystąpiły już w wieku dorosłym. Dolna granica wieku zachorowania w tej grupie nie została arbitralnie określona. Część autorów przyjmuje 20 rok życia, inni 30 rok życia. Objawy są identyczne jak w postaci 3b- w pewnym wieku pojawia się symetryczne osłabienie mięśni obręczy biodrowej i barkowej. Początek może być trudny do uchwycenia. Choroba ma charakter powoli postępujący, z czasem osłabienie rozszerza się na mięśnie dystalne. Po kilkunastu-kilkudziesięciu latach trwania choroby może dojść do unieruchomienia. Czas przeżycia jest przeciętny jak w populacji.

#### **Rozpoznanie:**

Diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni opiera się na badaniu elektromiograficznym, badaniu morfologicznym wycinka mięśniowego oraz teście genetycznym. Nieinwazyjność, a także wysoka czułość i specyficzność testu genetycznego powoduje, że badanie to stanowi obecnie podstawę rozpoznania choroby. U 96,5% pacjentów z SMA wykazano brak eksonu 7 w obu allelach genu *SMN1*. Rutynowa diagnostyka molekularna SMA opiera się zatem na sprawdzeniu u badanej osoby obecności tego eksonu 7. W pewnych wypadkach, związanych z mutacjami punktowymi, konieczne jest nadal potwierdzenie rozpoznania za pomocą EMG i biopsji mięśnia.

#### **Perspektywy leczenia farmakologicznego SMA w świetle podłoża molekularnego choroby:**

Gen *SMN1*, którego mutacje odpowiedzialne są za wystąpienie objawów SMA, zaliczany jest do genów metabolizmu podstawowego. Produkuje on białko SMN, odgrywające istotną rolę w metabolizmie RNA. Białko to prawdopodobnie pełni także funkcję specyficzną dla układu nerwowego, związaną z dojrzewaniem złącza nerwowo-mięśniowego.

Białko SMN produkowane jest także przez drugi, bliźniaczo podobny gen- *SMN2*<sup>3</sup>. W części kodującej różni się od genu *SMN1* tylko jednym podstawieniem nukleotydowym w eksonie 7. Różnica ta zmienia sekwencję wzmacniacza transkrypcji (sekwencji ESE), w konsekwencji powoduje wyłączenie eksonu 7 z transkryptu *SMN2* i tym samym powstanie niepełnowartościowego białka. Około 10-20% transkryptu *SMN2* stanowi białko SMN pełnej długości. Od poziomu tego białka, a pośrednio liczby kopii *SMN2*, zależy nasilenie objawów klinicznych SMA. W rdzeniowym zaniku mięśni, spowodowanym delecją *SMN1*, gen *SMN2* jest jedynym źródłem białka SMN.

Obecność genu *SMN2* zrodziła nadzieje na wykorzystanie tegoż genu w terapii SMA. Nasilenie ekspresji genu *SMN2* skutkowałoby podwyższeniem poziomu białka SMN, którego niedobór odpowiada za objawy SMA. Największe nadzieje wiąże się z grupą inhibitorów deacetylazy histonowej. Substancje z tej grupy miałyby nasilać ekspresję *SMN2* oraz zmieniać składanie, tak by ekson 7 nie był wycinany z transkryptu. Pewne leki z tej grupy, jak fenylomaślan sodowy i kwas walproinowy, są w fazie badań klinicznych. Wyniki II fazy badań z kwasem walproinowym są bardzo obiecujące- u 93% dzieci poniżej 5 roku życia zaobserwowano poprawę funkcjonalną. Oczekujemy teraz na wyniki III fazy tego badania. Wyniki badań z fenylomaślanem sodowym niestety nie są pomyślne. W grupie leczonej fenylomaślanem nie uzyskano znaczącej poprawy w porównaniu z grupą placebo. Inne substancje z grupy inhibitorów deacetylazy pistonowej są w okresie badań przedklinicznych. Wiązane są z nimi duże nadzieje, ze względu na wyższą skuteczność tych substancji w liniach komórkowych. Inną metodą nasilenia ekspresji *SMN2* jest zastosowanie oligonukleotydów, zmieniających jednonukleotydową różnicę w sekwencji *SMN2*. Dość obiecujące wyniki uzyskano w próbach ze zmianą sekwencji w genie dystrofiny. W przeciwieństwie do dystrofii Duchenne'a w SMA konieczne będzie pokonanie bariery krew-mózg. Prowadzone są także badania nad terapią naprawczą z wykorzystaniem komórek macierzystych. Mają one szczególne znaczenie dla chorych z ostrą formą choroby. U tych chorych, ze względu na dużą utratę motoneuronów rdzenia, rozpoczynającą się już w okresie płodowym, podwyższenie poziomu białka SMN nie przyniesie prawdopodobnie poprawy stanu funkcjonalnego. Jedyną racjonalną terapią w tych przypadkach wydaje się być terapia naprawcza. Jednocześnie prowadzone są badania na substancjami o działaniu neuroprotektynym (Rilutek, TRO19622).

### **Leczenie objawowe**

Mimo ogromnych nadziei związanych z terapią farmakologiczną z wykorzystaniem inhibitorów deacetylazy histonowej, oligonukleotydów i terapią naprawczą, wciąż

podstawowe znaczenie w prawidłowym prowadzeniu pacjenta z rdzeniowym zanikiem mięśni ma leczenie objawowe.

Celem tego leczenia jest wydłużenie okresu samodzielnego funkcjonowania, zapobieganie powikłaniom oraz zapewnienie jak najlepszego komfortu życia chorym. Leczenie to obejmuje przede wszystkim fizykoterapię, leczenie ortopedyczne i oddech wspomagany

W zależności od stopnia niepełnosprawności leczenie objawowe ma nieco inne zadania. W przypadku pacjenta unieruchomionego podstawowym problemem jest zapobieganie powstawaniu skoliozy, zapobieganie powstawaniu przykurczy i niewydolności oddechowej. W przypadku pacjenta chodzącego- celem jest zachowanie umiejętności samodzielnego chodzenia, a tym samym opóźnienie pojawienia się innych powikłań.

Podstawową rolę w leczeniu objawowym odgrywa fizykoterapia. Jej celem jest nie tylko hamowanie powstawania skrzywień kręgosłupa i przykurczy stawowych, ale także poprawa siły mięśniowej, a tym samym wydłużenie okresu samodzielnego funkcjonowania. Udowodniono wpływ ćwiczeń na poprawę siły mięśniowej w grupach pacjentów z różnymi schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, m.in. z rdzeniowym zanikiem mięśni. Zalecana jest zatem codzienna rehabilitacja, prowadzona indywidualnie, w zależności od stopnia niepełnosprawności pacjenta.

Jedną ze składowych fizykoterapii są także ćwiczenia oddechowe. Wdechowe ćwiczenia oporowe, wykonywane przez 15-20 minut dziennie, polegające na dmuchaniu przez przystosowane do takich ćwiczeń urządzenia (lub po prostu balon, flet) powodują istotny wzrost pojemności życiowej i globalną poprawę siły wdechowych mięśni oddechowych. Ćwiczenia te powinny być wykonywane regularnie, we wszystkich stadiach zaawansowania choroby, stanowiąc profilaktykę niewydolności oddechowej.

Utrata możliwości wykonywania pewnych funkcji może być spowodowana nie tylko osłabieniem siły mięśniowej, ale także przykurczami stawowymi, ograniczającymi ruchomość. Zdarza się, że osoby ze stosunkowo dobrze zachowaną siłą mięśniową tracą zdolność samodzielnego chodzenia z powodu masywnych przykurczy w stawach biodrowych, kolanowych i skokowych. Przykurcze stawowe są także jedną z najczęstszych przyczyn dolegliwości bólowych u pacjentów z SMA, upośledzając codzienne funkcjonowanie a także zaburzając sen. Zalecane jest zatem stosowanie ćwiczeń mających na celu odtworzenie pełnego ruchu w stawie z rozciąganiem przykurczonych mięśni. W zależności do stopnia zaawansowania ćwiczenia te mogą być wykonywane samodzielnie przez pacjenta, rodziców, częściej jednak wymagają pomocy doświadczonych fizjoterapeutów. Ćwiczenia te powinny być wykonywane przez kilka minut kilka razy dziennie. Jeżeli wykonywane są rzadziej, nie należy

spodziewać się istotnych rezultatów. W przypadku narastających przykurczy kończy dolnych zalecane są łuski, obejmujące bądź tylko staw skokowy bądź staw skokowy i kolanowy. Ograniczają one narastanie przykurczy i są efektywne, jeżeli nosi się je kilka godzin dziennie i w czasie snu. Utrzymanie takiej dyscypliny, zwłaszcza w przypadku dzieci, jest jednak bardzo trudne. Łuski te wymagają też częstej korekty i zmian z powodu wzrostu kończyn u dzieci. W przypadkach przykurczy, których narastania nie da się powstrzymać nawet intensywnymi ćwiczeniami, a dających dolegliwości bólowe, rozważa się wykonywanie zabiegu operacyjnego.

Leczenie ortopedyczne obejmuje zarówno metody zachowawcze (łuski, gorsety ortopedyczne) jak i zabiegowe. W postaciach przewlekłych (2, 3a) operacja skrzywienia kręgosłupa jest często niezbędna, polepsza komfort życia i opóźnia konieczność włączenia oddechu wspomaganego.

Nie do przecenienia jest także grupa działań związanych z codziennym funkcjonowaniem pacjenta- prawidłowe odżywianie, opieka dentystryczna i ortodontyczna, logopedyczna.

Konieczna jest także opieka psychologiczna oraz działania mające na celu włączenie osób chorych na rdzeniowy zanik mięśni w życie społeczne. Osoby cierpiące na rdzeniowy zanik mięśni są osobami w pełni sprawnymi intelektualnie, wykazują wysoki poziom inteligencji, zwłaszcza w sferze werbalnej. Dzieci osiągają bardzo dobre wyniki w nauce, coraz więcej osób, pomimo niepełnosprawności, kończy studia wyższe i pracuje zawodowo. Należy zatem wykorzystać potencjał tych osób w funkcjonowaniu społeczeństwa- dla dobra ogółu i dla budowania poczucia wartości tych chorych. Konieczne jest zatem z jednej strony przełamanie barier psychologicznych u chorych, by w pełni mogli i chcieli zaistnieć w życiu społecznym, z drugiej strony przygotowanie naszego społeczeństwa na obecność osób niepełnosprawnych ruchowo w naszym życiu codziennym.