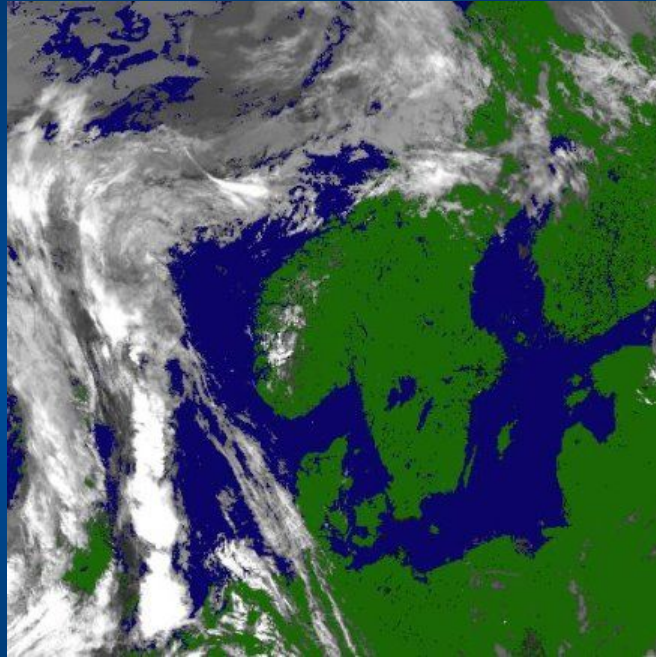


Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005



Már Tulinius

Uppsala Universitet

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

Varför skriva ett Skandinaviskt Referensprogram för SMA?

- sjukdomen är allvarlig och relativt sällsynt
- det är svårt för alla behandlare att veta allt som krävs om sjukdomen.
- det krävs kunskap från många olika medicinska områden i vissa behandlingssituationer.
- det kan stimulera till gemensamma forskningsprojekt om SMA i Skandinavien

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2008

Varför skriva ett Skandinaviskt Referensprogram för SMA?

- Förståelsen om den molekylär genetiska orsaken till SMA ökar dramatiskt. Det innebär att internationella kliniska läkemedelsstudier kan bli aktuella i en nära framtid. Det är därför viktigare än någonsin att uppnå en hög standard för den medicinska behandlingen vid SMA i Norden så att våra patienter kan bli aktuella för dessa studier

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

Referensprogrammets redaktion

Flemming Juul-Hansen, Rigshospitalet, København

Magnhild Rasmussen, Rikshospitalet, Oslo

Már Tulinius, Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

Referensprogrammets Författare

Danmark: G Rahbek Andersen, DR Brock, E Danø, F Juul-Hansen, J Jeppesen, J Daugaard-Jensen, J Marquard, O Nørregaard, J Rahbek, B Steffensen, M Schwartz

Norge: K Anmarkrud, VM Bergsaker Eriksen, IL Gudbrandson, E Holtebekk, C Jonsrud, KM Laane, SO Mollestad, PT Nilsen, IL Petersen, M Pijnenburg, M Rasmussen, H Schiørbeck, K Storhaug

Sverige: S Aaro, B Ahlborg, E Arkblad, C Bregell, B Hesselmar, C Lager, E-L Larsson, T Sejersen, M Tulinius

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

Kapitelindelning

1. Introduktion
2. Sjukdomsbeskrivning
3. Diagnostisk utredning
4. Ärftlighet, fosterdiagnostik och anlagsbärardiagnostik
5. Ortopedi
6. Respiration
7. Sjukgymnastik och arbetsterapi
8. Mun- och tandvård
9. Farmakologisk behandling
- 10/11. Psykosociala och pedagogiska aspekter
12. Patientföreningar
13. Appendix

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

- 1. Introduktion**
- 2. Sjukdomsbeskrivning**
- 3. Diagnostisk utredning**

Flemming Juul-Hansen

Magnhild Rasmussen

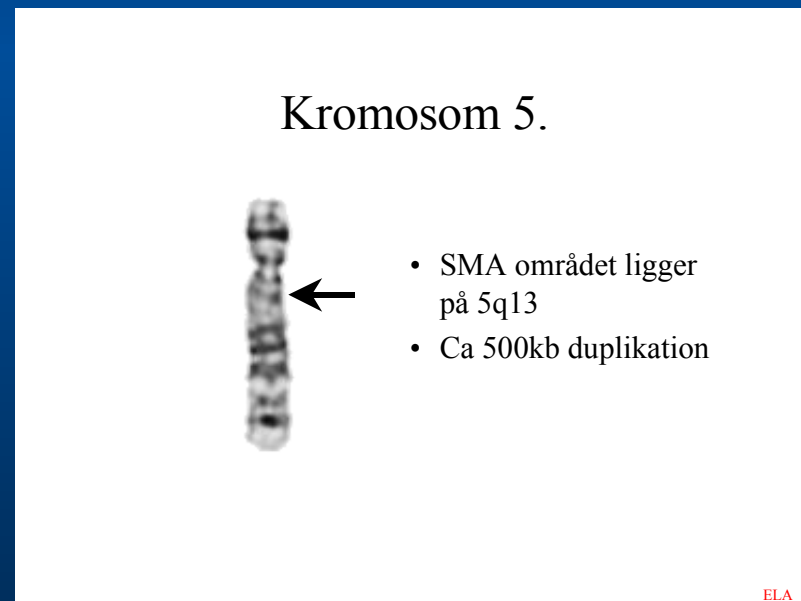
Már Tulinius

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

1. Introduktion

Definition

**Klinisk sjukdomsbild
beroende på
genförändringar i
området 5q13 med
avsaknad av funktionell
survival motor neuron
(SMN1) gen**



Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

1. Introduktion

Målsättning

Att skapa en gemensam grund för diagnostik och
behandling av sjukdomen som ökar möjligheterna
till likartad vård oavsett var man bor

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

2. Sjukdomsbeskrivning

Historik

- Werdnig Graz 1891, 1894
- Hoffmann Heidelberg 1893, 1897, 1900
- Kugelberg &
- Welander Stockholm 1956

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

2. Sjukdomsbeskrivning

Historik

- Flertal patienter med SMA beskrevs under 60, 70 och 80-talet. Det blev klart att SMA var en av det vanligaste formerna av neuromuskulär sjukdom. En intensiv diskussion pågick om en eller flera olika genetiska orsaker låg bakom de olika formerna av SMA.

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

2. Sjukdomsbeskrivning

Historik

- 1990 Genen lokaliserat till kromosom 5q
- 1992 Fosterdiagnostik möjlig
- 1995 SMN genen identifierat & karakteriserat

Muskelfunktion vid spinal muskelatrofi

- Svagheten är symmetrisk mellan höger och vänster sida
- Svagare i musklerna närmast bålen
- Svagare i benen än i armarna
- Muskelsvagheten är inte progressiv i sig men när barnen växer och blir längre och tyngre förlorar de ofta i motorisk funktion

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

2. Sjukdomsbeskrivning

Kliniska former av SMA

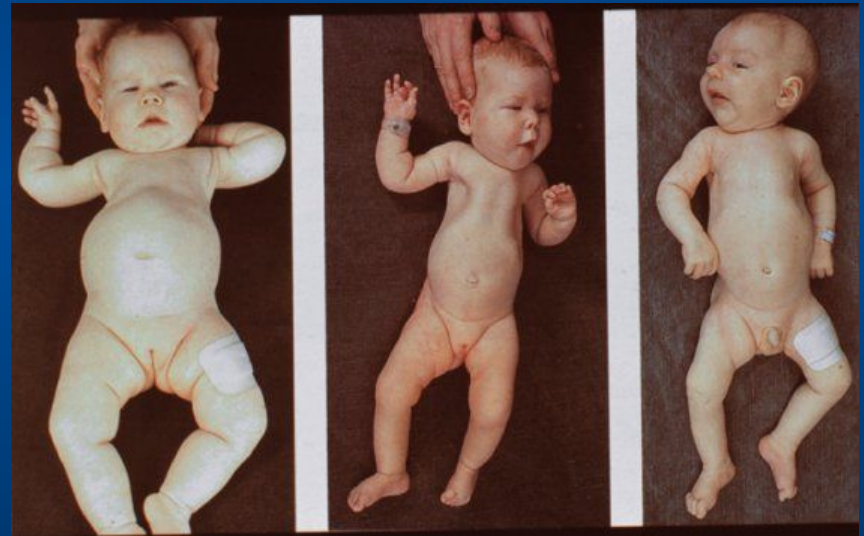
Spinal Muskelatrofi

SMA typ I = Werdnig-Hoffmann Sjukdom

Sjukdomsdebut från
födelsen till 6
månaders ålder

Uttalad muskelsvaghet

Tung fasciculationer



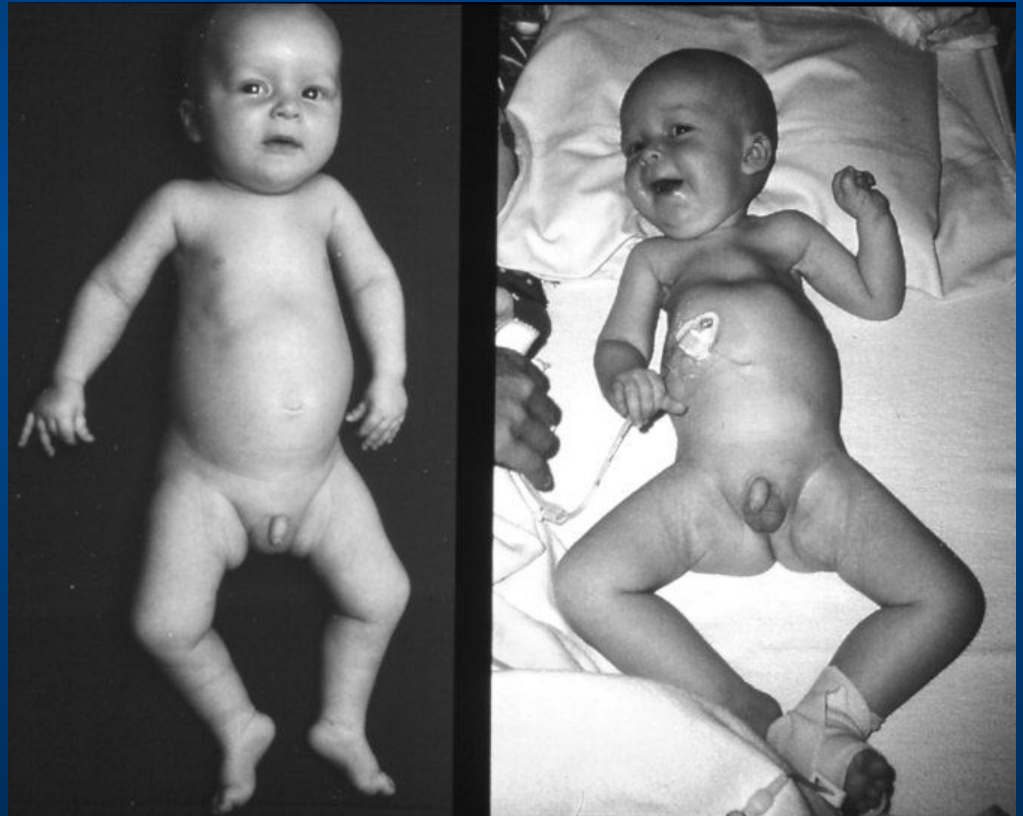
Spinal Muskelatrofi

SMA typ I = Werdnig-Hoffmann Sjukdom

Progressivt förlopp med ökande sväljnings och andningssvårigheter

Klockformat bröstorg

De flesta barnen dör pga andnings insufficiens före 2 års ålder



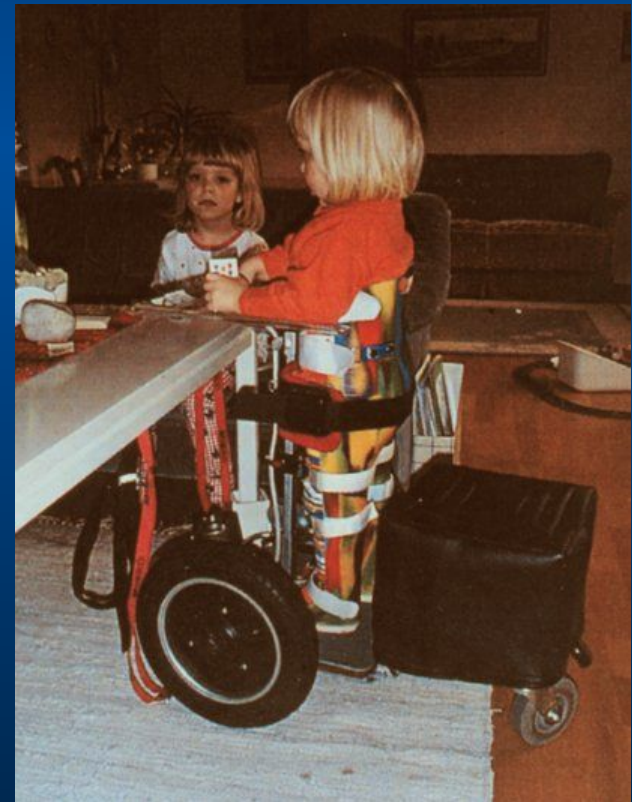
Spinal Muskelatrofi

SMA typ II = Intermediär form

Sjukdomsdebut mellan 6 och 18
månader

Börjar efter att barnet lärt sig
sitta utan stöd men innan barnet
lärt sig gå

Ofta vilotremor i händer



Spinal Muskelatrofi

SMA typ II = Intermediär form

- Klinisk svårighetsgrad varierar från mildt förlopp till mycket snabbt progredierande förlopp
- Kontrakturer
- Skolios
- Andnings- och sväljningssvårigheter

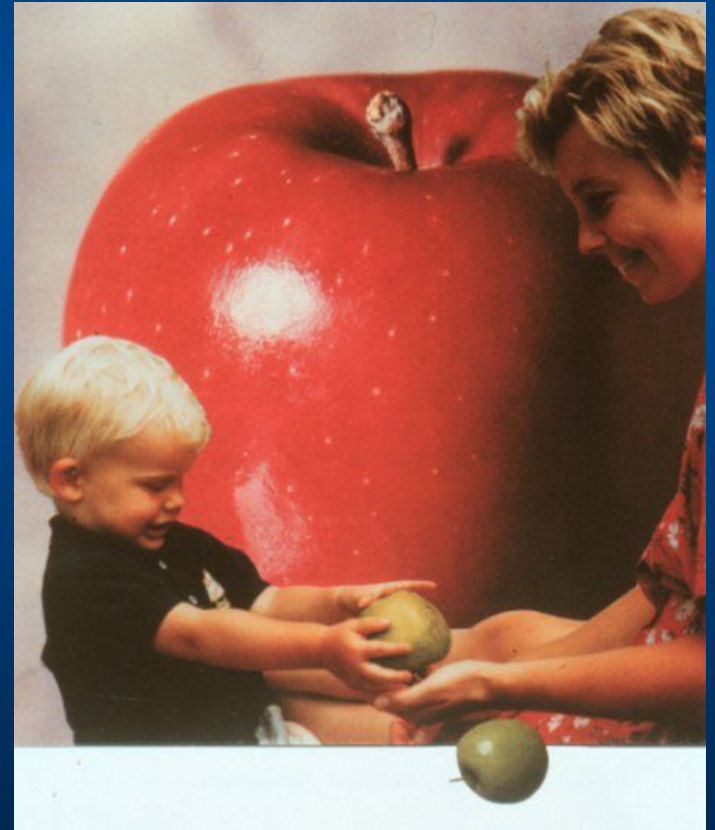
Spinal Muskelatrofi

SMA typ III = Kugelberg-Welanders sjukdom

Sjukdomsdebut från 18 månaders ålder

Debut efter att barnet lärt sig gå

Ofta handtremor



Spinal Muskelatrofi

SMA typ III = Kugelberg-Welanders sjukdom

- Blandad kliniskt förlopp
- Vissa barn förlorar gångförmågan under tillväxten
- Kontrakturer
- Skolios
- Andningssvårigheter

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

2. Sjukdomsbeskrivning

REKOMMENDATIONER

- Kontroll hos specialistläkare eller specialistteam med särskild kunskap om SMA minst en gång om året
- Regelbundna kontroller hos det lokala rehabiliteringsteamet

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

3. Diagnostisk utredning

Ett barn som uppvisar en klinisk sjukdomsbild förenlig med SMA och som har påvisats ha avsaknat av en funktionell SMN1 gen anses ha SMA.

Detta innebär att tidigare omständliga utredningar med elektromyografi och mätningar av nervledningshastighet samt muskelbiopsi nu har blivit onödiga ingrepp.

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

3. Diagnostisk utredning

REKOMMENDATIONER

- Diagnostiken baseras fram för allt på klinisk undersökning och molekylär genetisk analys
-
- SMA diagnostiseras i enlighet med ENMC kriteria

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

4. Genetik, fosterdiagnostik och anlagsbärardiagnostik

SMN1 genen befinner sig i ett duplicerat och inverterat område på kromosom 5q. I regionen finns en närmast identisk kopia av SMN1 som kallas SMN2

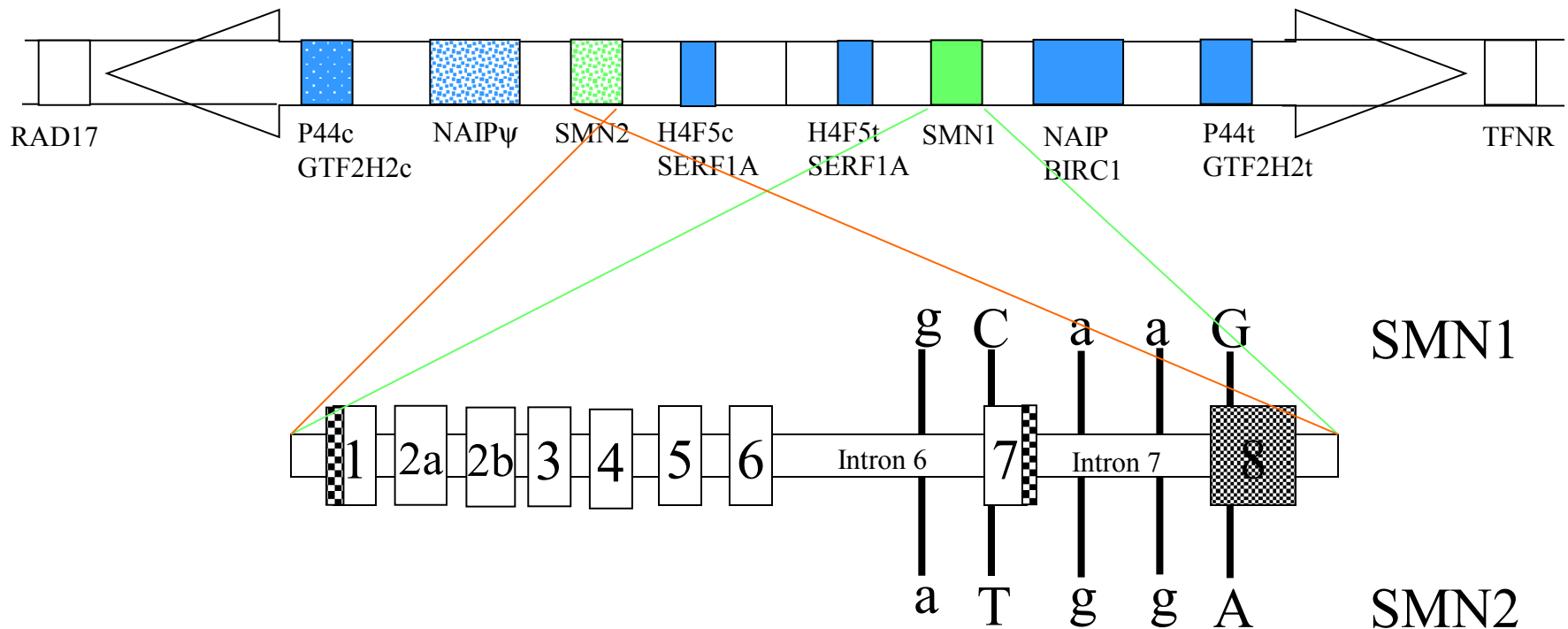
Bägge generna innehåller 9 exon och skiljer sig åt endast vad gäller 5 av de 28,000 baspar. Genernas kodande delar är identiska förutom ett baspar i exon 7

SMA-genernas område på kromosom

5.

5q cen

5q ter



Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

4. Genetik, fosterdiagnostik och anlagsbärardiagnostik

SMA orsakas av en för låg mängd SMN-protein

SMN-proteinet består av 294 aminosyror. Det ingår i en grupp proteiner som kallas "splicosomer", som är komplex av många proteiner och små nukleära RNA molekyler (snRNA). De har en funktion i "splicingen" av pre-mRNA till mRNA in i kärnan

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

4. Genetik, fosterdiagnostik och anlagsbärardiagnostik

Vid SMA saknas SMN1. Allvarlighetsgraden beror på antalet SMN2

Eventuellt påverkar även antalet BIRC1 & P44-gener

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

4. Genetik, fosterdiagnostik och anlagsbärardiagnostik

REKOMMENDATIONER

- Diagnosen SMA bör bekräftas med en kvantitativ genetisk metod
- Genetisk vägledning bör erbjudas familjer till patienter med SMA
- Genetisk testning bör erbjudas föräldrar till barn med SMA

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

4. Genetik, fosterdiagnostik och anlagsbärardiagnostik

REKOMMENDATIONER

- Anlagsbärartestning bör erbjudas syskon till patienter med SMA och till föräldrarnas syskon och deras partners för familjeplanering
- Prenataldiagnostik bör erbjudas föräldrar till barn med SMA och till par där bägge partners är anlagsbärare

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

5. Ortopedkirurgisk behandling av led- och ryggdeformiteter

REKOMMENDATIONER

- SMA patienter skall ses av en neuropediatrikt intresserat ortopedkirurg var 6 till 12 månad för att optimera kontrakturprofylax samt fastställa tidpunkt för eventuella operativa ingrepp

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

5. Ortopedkirurgisk behandling av led- och ryggdeformiteter

REKOMMENDATIONER

- Varje barn med SMA bör kontrolleras angående ryggdeformitet
- Barnet med SMA bör vara väl nutriert samt ha en lungkapacitet som ej är kontraindicerat för kirurgisk ingrepp
- Eftersom räckvidden blir påverkad, oftast negativt, bör man utvärdera och diskutera detta med familjen inför skolioskirurgin

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

5. Ortopedkirurgisk behandling av led- och ryggdeformiteter

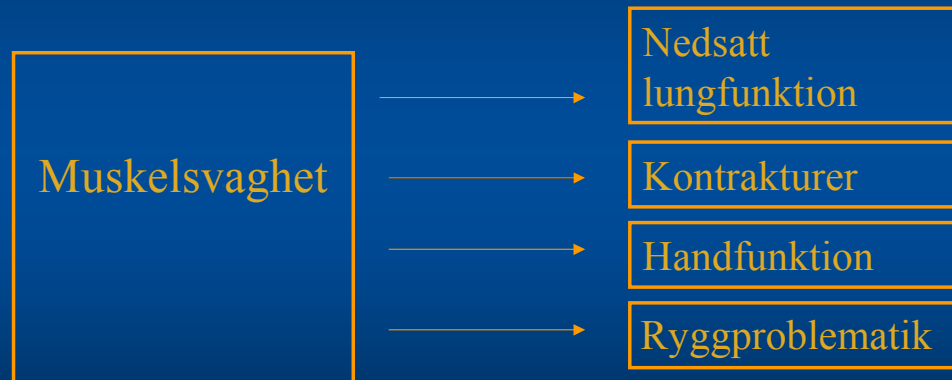
REKOMMENDATIONER

- De flesta individer med SMA har stort behov av vård och omsorg och det har av den anledningen betydelse att utvärdera närståendeperspektivet både pre- och postoperativt. Detta inte minst utifrån hur vårdtyngden påverkar närståendes egna aktiviteter, men även hur de omgivande faktorerna kan vara underlättande respektive hinder i vården

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

Vid spinal muskelatrofi



Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- Svaga in- och utandningsmuskler – dålig hoststöt
– (särskilt bröstkorgsmuskler)
- Bulbär dysfunktion leder till sväljningssvårigheter med risk för aspiration
- Styvhet i bröstkorgen med minskad rörlighet
- Kyfoskopios leder till minskad volym
- *För liten mängd luft och sekretproblem*

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- Lungfunktion och grad av symtom beror på vilken typ av SMA barnet har.
- Vid SMA typ I ses en betydande lungfunktionsnedsättning, särskilt i de svåraste fallen med start redan under fosterstadiet.
- Vid SMA typ II ses försämrad lungfunktion under barndomen. Under tidiga barnår är det framför allt infektionsproblem och atelektaser som dominerar problematiken.
- Vid SMA typ III ses lungfunktionsnedsättning först i ung vuxen ålder.

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- Klinisk utvärdering av symtom
 - Nattlig hypoventilation – morgontrötthet, huvudvärk, illamående, allmän trötthet, orolig sömn, tillväxtproblem
 - Återkommande nedre luftvägsinfektioner
 - Gastroesofageal reflux och bulbär dysfunktion
 - Avvikande thoraxform, skolios

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- Diagnostik
 - Lungfunktionsmätning – FVC < 50% = risk!
 - Natlig andningsregistrering – andningsfrekvens, SaO₂, CO₂
 - Lungröntgen
 - 24-timmars pH mätning, logoped bedömning, videofluoroskopi

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- *Behandling - Akuta infektionsproblem*
 - Vid luftvägsinfektion föreligger risk för andningsinsufficiens
 - Non-invasiv ventilation BPAP/CPAP/VPAP
 - Frikostighet med antibiotika
 - Sjukgymnastik – sekretmobilisering och andningsgymnastik
 - Rensugning av slem/Insufflator-exsufflator (Cough Assist)

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- **Behandling - Frekventa infektionsproblem**
 - Värdera möjligheten av nattlig hypoventilation, gastroesofageal reflux och bulbär dysfunktion
 - Pneumokockvaccination och årlig influensavaccin
 - Sjukgymnastbedömning – slemmobilisering/andningsgymnastik
 - Slemmobilisering – uppluftning av lungorna med Cough assist
 - Förebyggande antibiotika

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

6. Respiration

- **Behandling – Kronisk andningssvikt**
 - Non-invasiv ventilation
 - Trakeostomi och respiratorbehandling
 - Cough Assist
 - Regelbunden uppföljning av ventilationsbehandling var 3-6 mån
 - Se över sittställning och skolios
 - God nutrition

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

8. Mun- och tandvård

REKOMMENDATIONER

- Individer med SMA bör träffa ett tandvårdsteam med samlad erfarenhet och fördjupade kunskaper om sjukdomen gärna vid en centraliserad klinik eller specialistklinik.
 - *Teamets uppgift bör vara att verka för ett högkvalitativt omhändertagande och fungera som en resurs för familjerna och den behandlande tandläkaren på hemorten*

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

8. Mun- och tandvård

REKOMMENDATIONER

- För individer med SMA skall mun- och tandvård grundas på förebyggande åtgärder för att upprätthålla en god munhälsa

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

8. Mun- och tandvård

REKOMMENDATIONER

- Alla barn och ungdomar med SMA bör undersökas av en specialist i tandreglering.
 - *I de fall där det är stor platsbrist för de permanenta tänderna i bittet bör en specialist i tandreglering konsulteras tidigt, för att i god tid kunna planera strategiska extraktioner av enstaka tänder och därigenom styra eruptionen av de kvarvarande tänderna på bästa möjliga sätt*

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

8. Mun- och tandvård

REKOMMENDATIONER

- För barn och ungdomar samt vuxna med SMA är individuell utprovning av hjälpmedel för munhygien av särskild betydelse när muskelstyrkan inte räcker till i händer, armar, tugg- och ansiktsmuskler

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

9. Farmakologisk behandling - kliniska prövningar

REKOMMENDATIONER

- Det finns för närvarande ingen medicin med dokumenterad positiv effekt vid SMA, men flera lovande kliniska försök pågår
- Eventuella försök med behandling bör ske helst i form av deltagande i klinisk prövning, och alltid i samråd med muskelteam väl förtrogen med SMA. Noggrann dokumentation av effekt och biverkningar är viktig

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

10/11. Psykosociala och pedagogiska aspekter
”Att få och leva med SMA”

Else Danø

Jørgen Jeppesen

John Marquard

Inger Lise Gudbrandson

Kjersti M Laane

Inger Lund Petersen

Marjolein Pijnenburg

Helle Schiørbeck

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi – 2005

12. Patientföreningar

REKOMMENDATIONER

- Alla neurologiska, pediatrika och andra kliniker som diagnostiserar patienter med SMA skall ge information om relevanta patientföreningar
- Alla kliniker som behandlar personer med SMA bör aktivt hålla god kontakt med relevanta patientföreningar

Skandinaviskt Referensprogram för Spinal muskelatrofi - 2005

13. Appendix

**Bruger- og patientvurdering af netsteder om
spinal muskel atrofi**

Dan R Brock