

Ролята на здравните медиатори в информационната кампания за Спинална мускулна атрофия

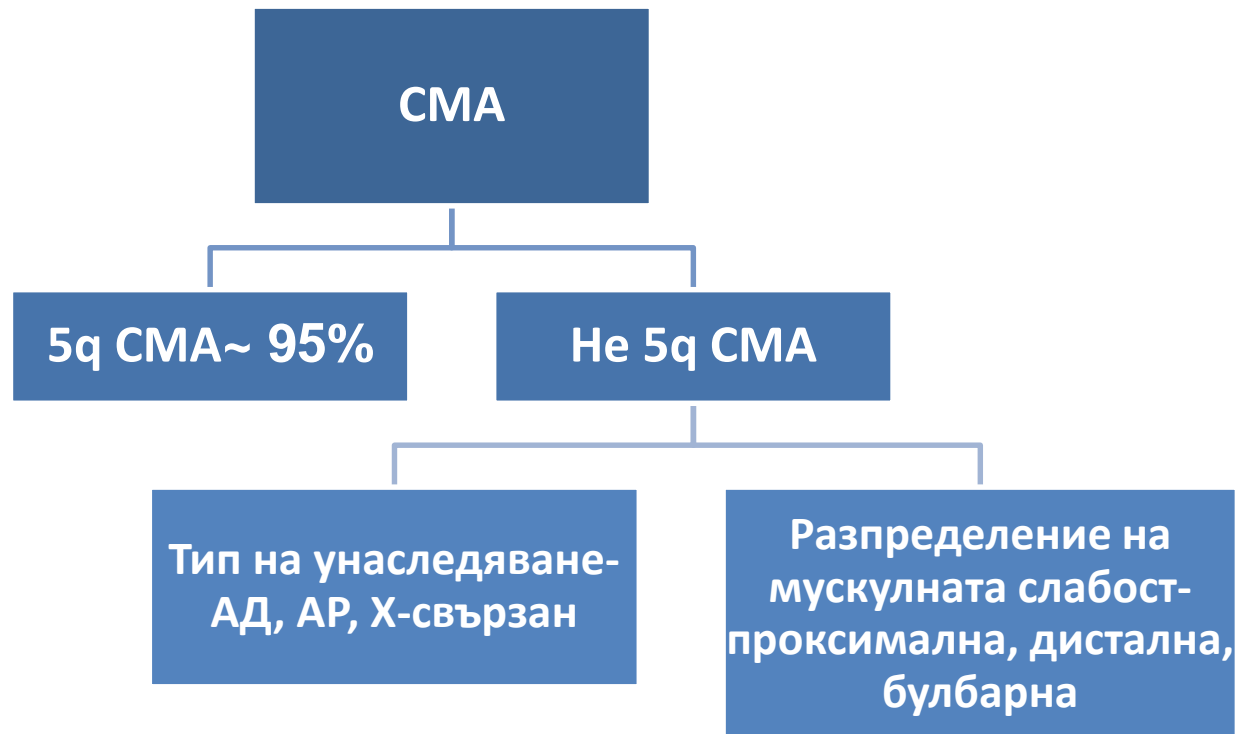
проф. д-р Ивайло Търнев, дмн



Национална обучителна среща на
здравните медиатори, 18.11.-20.11.2022,
Хотел Камена, гр. Велинград

Спинални мускулни атрофии

- Група невромускулни заболявания, характеризиращи се с дегенерация на **периферните двигателни неврони в мозъчния ствол и гръбначния мозък** и последваща прогресираща мускулна слабост и атрофия.



СМА е генетично невромускулно заболяване, което води до мускулна слабост и прогресивна загуба на способността за движение ¹

СМА е водеща причина за смърт при пеленачета и деца²



СМА не засяга когнитивните функции или способността за усет на болка



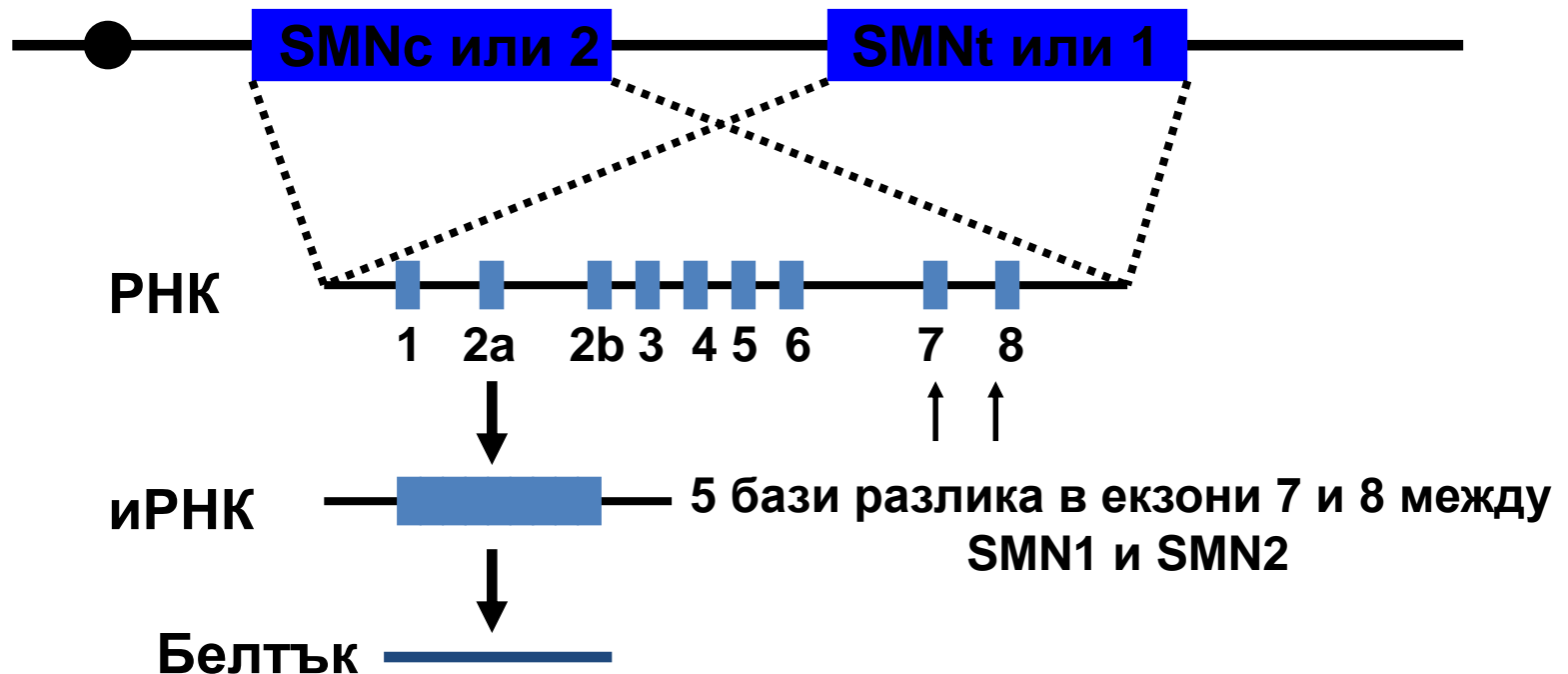
Засегнатите деца показват мускулна слабост и атрофия, която засяга основно проксималната част на крайниците¹

Прогресията на заболяването се свързва с комплекс от различни симптоми¹

Идентифициране на причината, която води до СМА

- **Причина за СМА е мутация в SMN1**
- **SMN1 ген(Survival Motor Neuron): локализира се на дългото рамо на 5 хромозома (5q)**
- **В допълнение, съществува и копие на този ген, което се намира на същата хромозома (SMN2)**
 - **Функцията на SMN2 може да променя тежестта на заболяването**
- **SMN1 и SMN2 имат разлика помежду си само в пет бази разположени в екзон 7 и екзон 8**

Структура и функция на SMN региона

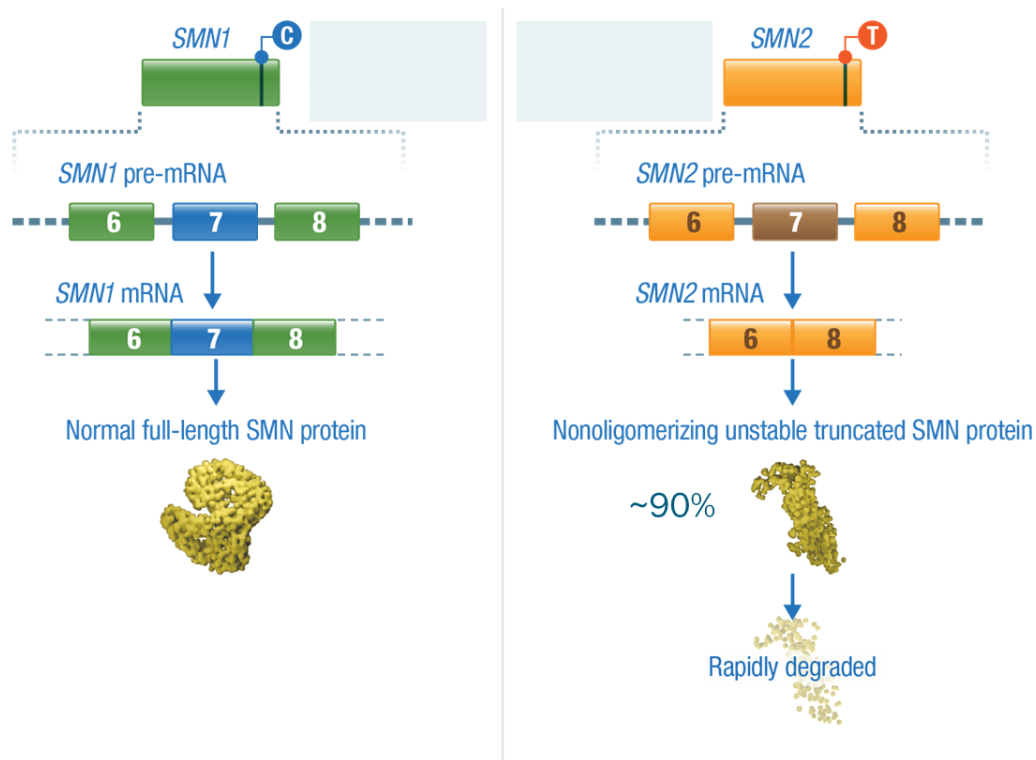


Типове мутации при СМА

- **~94% от пациентите със СМА имат делеция на екзон 7 и на двата си SMN1 гена**
- **~6% от пациентите със СМА имат делеция само на единият екзон 7, засягаща едното копие на SMN1 ген и малка мутация на второто копие**
- **Много рядко, но все пак възможно, е и състояние, при което пациентите могат да имат мутации, които не са под формата на делеция и които засягат и двете копия на SMN1 гена (в около 1 на 1,000 СМА пациента)**

Нормално функциониране на SMN1 и SMN2

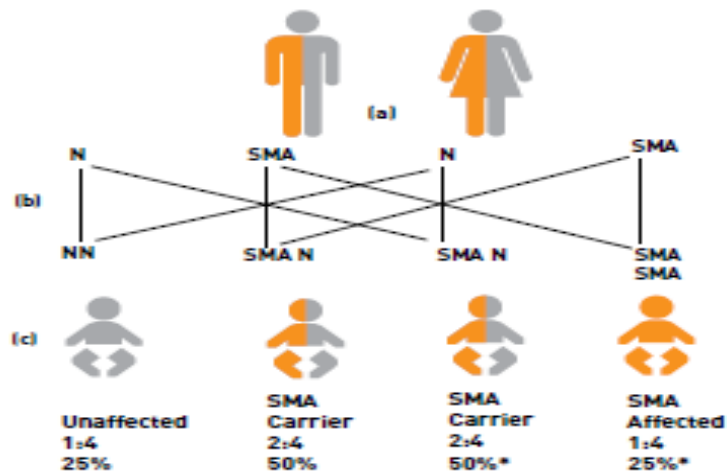
- “При SMN2 има замяна на C → T в екзон 7
- Тази разлика променя процеса на „splicing“ и води до премахване на екзон 7 в около 90% от синтезираният белтък
- Така синтезираният протеин, SMN Δ 7, е нестабилен и се разгражда бързо
- На теория, потискането на промяната в „splicing“ -а на SMN2 може да доведе до синтеза на нормален SMN протеин



Унаследяване

Дете със СМА може да се роди от родители, които са носители на мутацията или от носител и родител, който е болен от СМА

Когато двамата родители са само носители, има следните възможности:



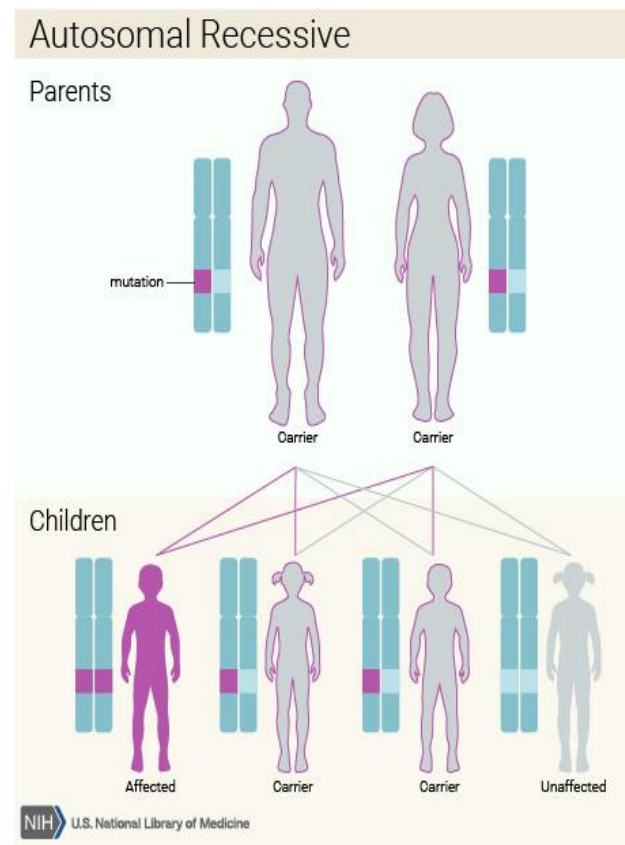
% са за всяка бременност

Когато има двама родители носители:

- 25% вероятност за поява на СМА
- 50% вероятност за дете, което ще е носител
- 25% вероятност за дете, което ще е здраво и няма да е носител

5q SMA, всл. мутации в *SMN1* гена

- Най-честата форма, обусловена от мутации в survival motor neuron 1 (*SMN1*) гена, локализиран върху 5q11.2-q13.3
- АР тип на унаследяване
- Болестност 1:6000- 1:10 000
- Честота на носителство на делециите 1:40- 1:60



СМА - инвалидизиращо моногенно автозомно рецесивно невромускулно заболяване, резултат от недостиг на *SMN* протеин



- ❖ Водеща генетична причина за смърт при пеленачета и деца
- ❖ Дегенерация на моторните неврони в предните рога на гръбначния мозък поради недостиг на *SMN* протеин.²
- ❖ **Мутация/делеция на *SMN1* гена**; *SMN2* генът, с различен брой копия при различните индивиди, осигурява производството на функционален, пълно верижен *SMN* протеин (~10%) и частично компенсира загубата на *SMN1*.^{3,4}
- ❖ Прогресивна мускулна слабост и мускулна атрофия.⁴



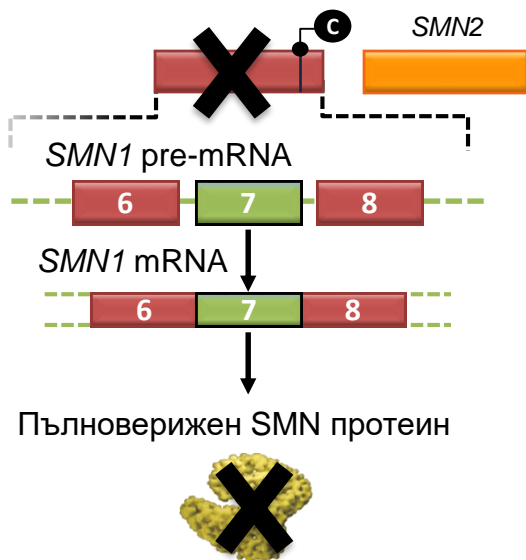
SMN протеинът е с намалено производство при пациентите със СМА



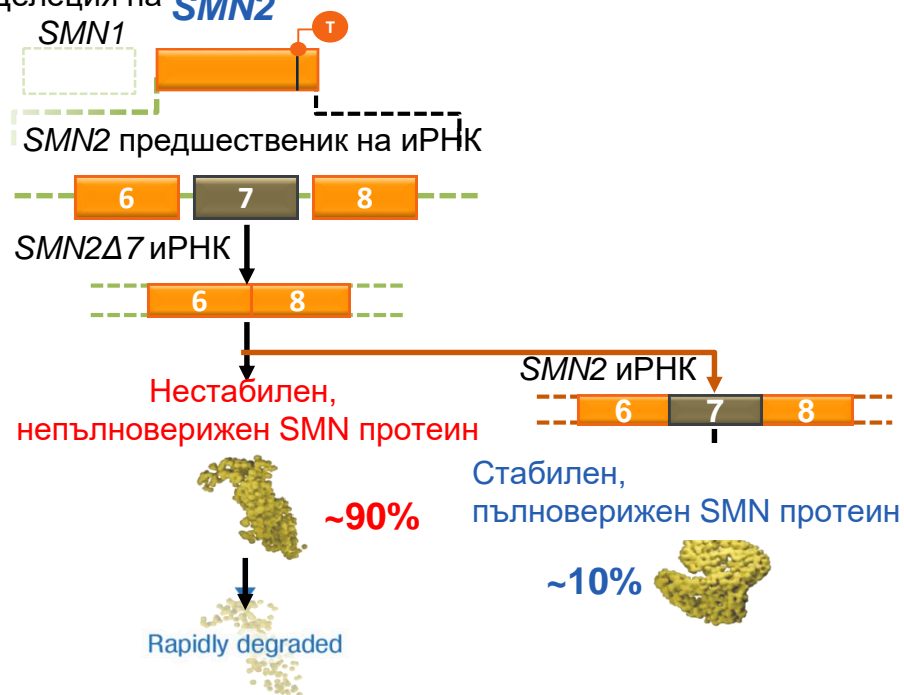
Отсъствието на *SMN1* гена не позволява производството на пълно верижен и функционален SMN протеин

Параложният *SMN2* ген също кодира SMN протеин, но само 10% от него е пълноверижен и функционален

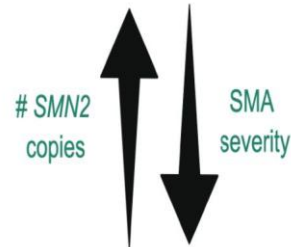
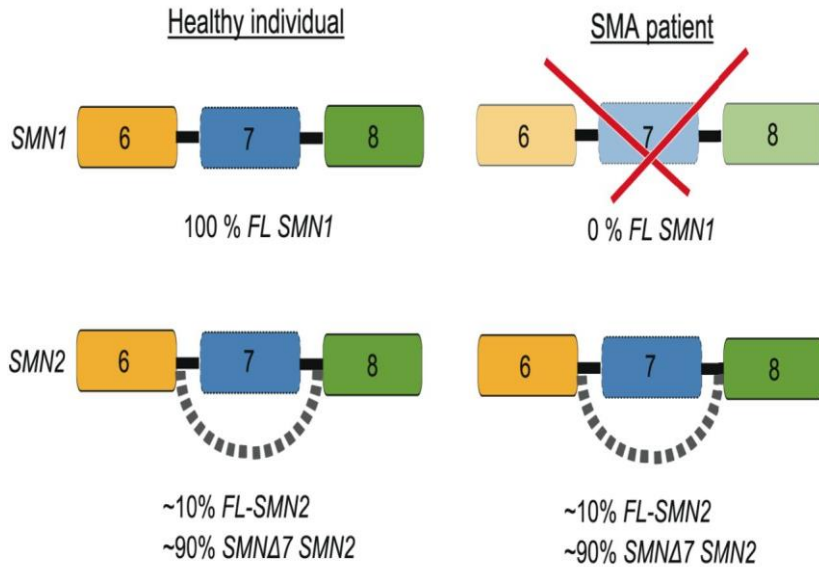
Нефункциониращ *SMN1*



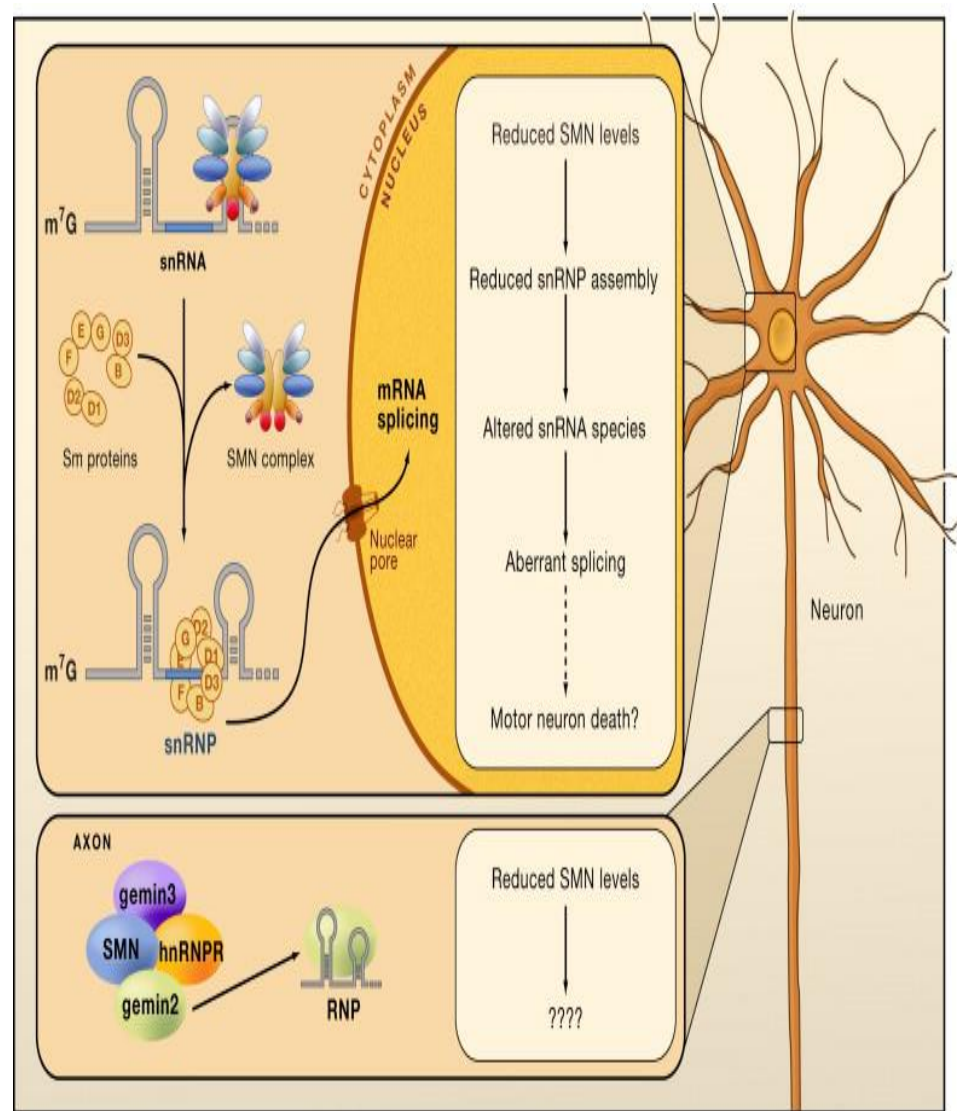
Делеция на *SMN1* *SMN2*



5q SMA, всл. мутации в SMN1 гена



SMN протеинът потиска апоптозата на невробластите



5q SMA, всл. мутации в SMN1 гена

Clinical Classification of SMA

SMA TYPE	Age of Onset	Motor Milestones	Average Age of Death <i>(limited interventions)</i>
I	< 6 months	Unable to sit w/o support	< 2years
II	< 18 months	Sit independently, cannot stand	2nd - 3rd decade
III	> 18 months	Stand and walk independently	Normal life expectancy
IV	Adolescent or Adult onset	Retain walking, muscle pain	Normal life expectancy

Типове СМА¹⁻⁴



ТИП 0

- Начало преди раждането
- Мн. тежка слабост
- Изразена дихателна недостатъчност
- Къса продължителност на живота (по-малко от 6 м.)



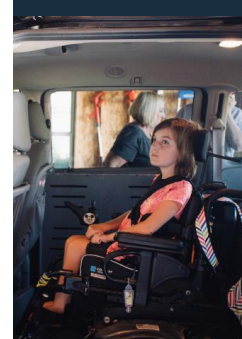
ТИП 1

- Симптомите започват около 6 седмици след раждането
- Слаб контрол на главата
- Слабост в горната част на крайниците
- Затруднено дишане и хранене - риск от инхалиране на храна
- Не седят сами
- Къса продължителност на живота (под 2 год.)



ТИП 2

- Симптомите започват между 7-18 месец
- Потрепвания в горните части на крайниците
- Слабост на челюстната мускулатура
- Седят самостоятелно, но не прохождат
- Скъсена продължителност на живота (но над 2г.)



ТИП 3

- Симптомите започват след 18м.
- Засилваща се слабост в бедрената област
- Прохождат самостоятелно, но могат да загубят това с времето
- Повишен риск от напълняване и остеопороза
- Нормална продължителност на живота



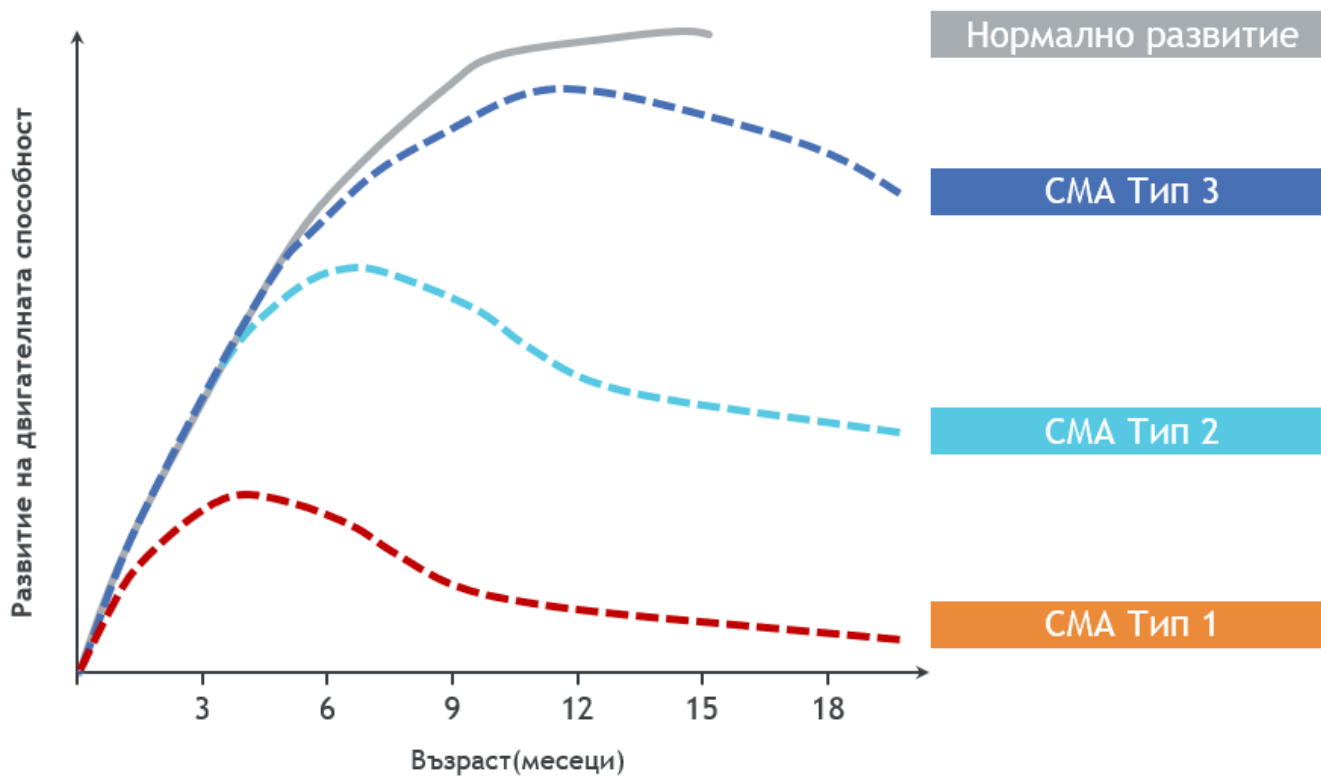
ТИП 4

- Симптомите започват след 30 год.
- Мускулна слабост в горната част на крайниците
- Ходят самостоятелно, но това може да се промени постепенно
- Нормална продължителност на живота

SMA, spinal muscular atrophy.

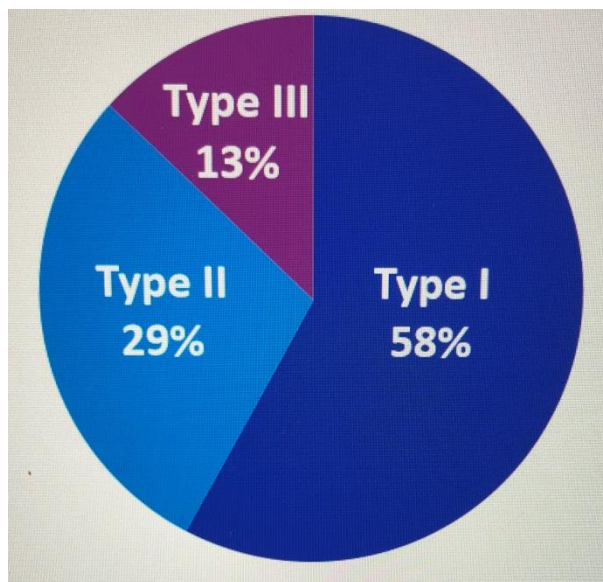
1. Kolb SJ, Kissel JT. *Neurol Clin.* 2015;33:831-46;
2. D'Amico A, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71;
3. Lunn MR, Wang CH. *Lancet.* 2008;371:2120-33.

Естествен ход на развитие на СМА според типа

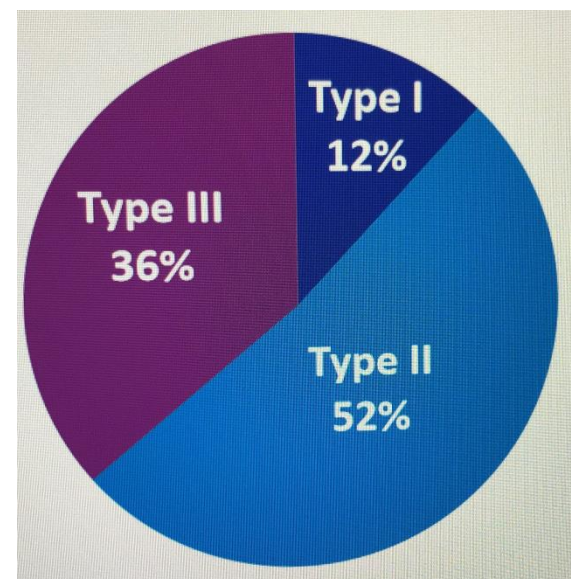


Разпространение на отделните форми

типове СМА / живородени (%)



Типове СМА / живи пациенти (%)



Спинална мускулна атрофия тип 1

- **Синдром на „вялото бебе“**
 - Тежка мускулна хипотония
 - СР арефлексия
- **Мускулни фасцикулации**
- **Проксимална и генерализирана мускулна слабост**
- **Слабост на интеркосталните мускули при относително съхранена диафрагма**
 - Парадоксално дишане
 - Камбаноподобен гръденкош
- **Булбарна слабост**



Спинална мускулна атрофия тип 2

- Изоставане в двигателното развитие
- Запазен самостоятелен седеж
- Невъзможна самостоятелна походка
- Долните крайници са по-засегнати от горните
- +/- булбарна слабост и гълтателни нарушения
- Нарушено откашляне и трахеален clearance
- Риск
 - Прогресираща кифосколиоза
 - Ставни контрактури



Спинална мускулна атрофия тип 3

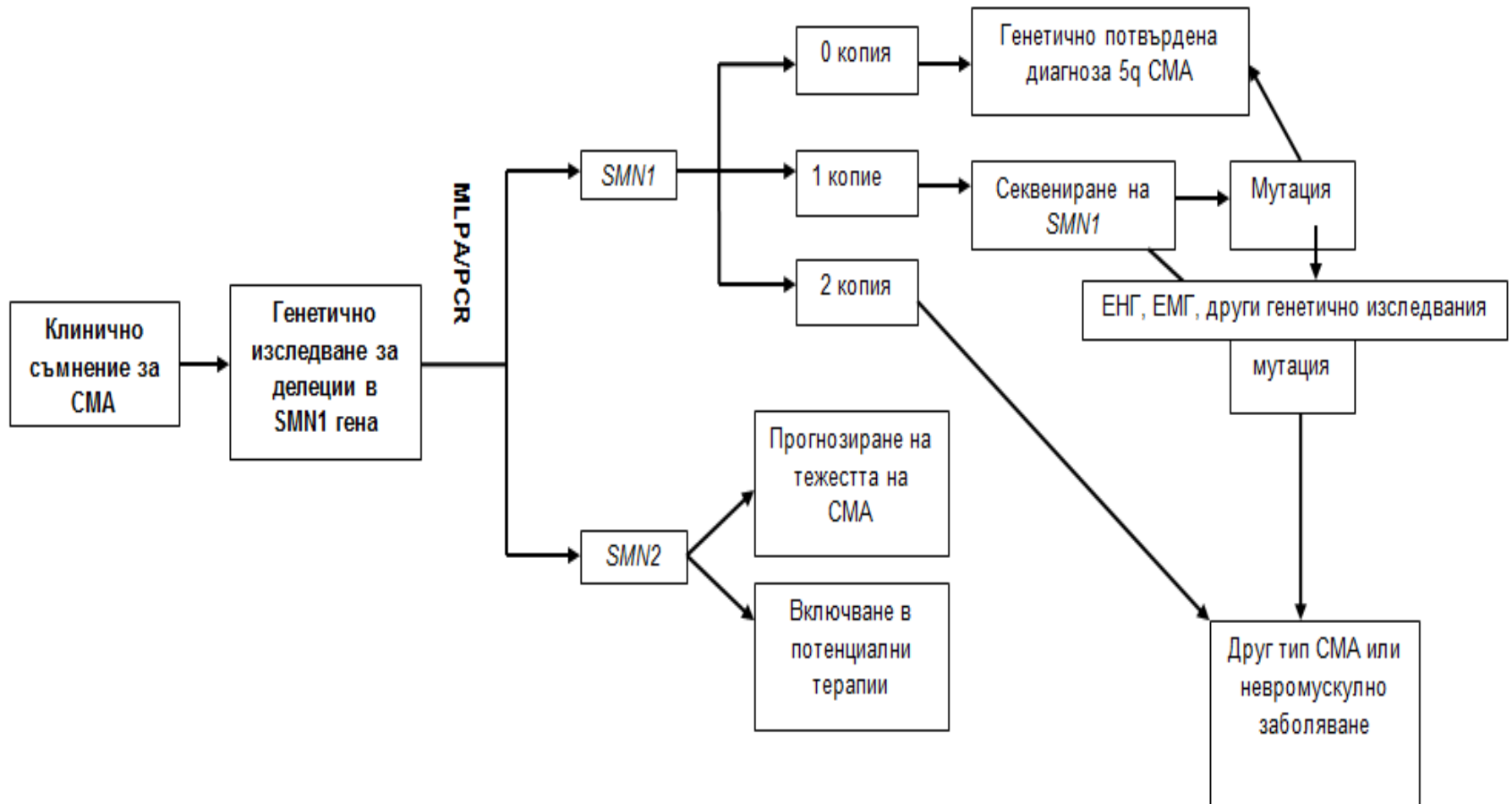
- **Подвидове**
 - Туре 3А- преди 3 г.в.
 - Туре 3В- след 3 г.в.
- **Възможна самостоятелна походка**
- **Прогресираща проксимална мускулна слабост**
- **+/- булбарна слабост**
- **+/- нарушено откашляне с нощна хиповентиляция**
- **Риск**
 - Ставни контрактури
 - Кифосколиоза



Спинална мускулна атрофия тип 4

- **Начало в юношеска и зряла възраст**
- **Лека мускулна слабост в бедрата, която прогресира**
- **Повечето пациенти могат да ходят**
- **Малка част достигат до инвалидна количка**
- **Без влияние върху преживяемостта**

Диагностичен алгоритъм при СМА





Български регистър за СМА



- В рамките на български проект към Медицински Университет, гр. София „Съвременен подход за диагностика и проучване на невромускулни заболявания в България” и в сътрудничество с TREAT-NMD е създаден български регистър за спинална мускулна атрофия.
- В рамките на Експертния център се създаде електронен пациентски регистър за СМА в колаборация с международната мрежа - Translational Research, Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD).
- Участието в регистрите е доброволно след предоставяне на подробна информация на пациентите и техните близки.
- Целта на регистъра е включване в общия Европейски регистър за това заболяване, по анонимен начин, с оглед проследяване на естествения ход на заболяването, осигуряване на по-добри грижи за пациентите и възможности в близко бъдеще за включване в клинични проучвания за нови видове лечение.

Български регистър за СМА

- Той съдържа демографски, генетични и клинични данни. В него са включени 88 пациенти - 7 със СМА тип 1, 21 със СМА тип 2 и 60 със СМА тип 3. Продължава обновяването на клиничните данни за диагностицираните пациенти и включването на нови.
- Пациентите от регистъра се проследяват веднъж годишно, а при индикации и на по-кратък интервал, в съответствие със световно признатите стандарти за диагностика и грижи при пациенти със СМА. В проследяването на състоянието на болните е ангажиран мултидисциплинарен екип от невролози, пулмолози, ортопеди, физиотерапевти.
- Данните от регистъра послужиха за разработването на програма за лечение на пациентите с първия регистриран за това медикамент - Nusinersen (Spinraza™).
- Регистърът беше избран от TREAT-NMD за участие в интернационално пилотно проучване за разширяване и унифициране на базите данни.

Регистрационен формуляр за регистъра

Регистрационен формуляр за български / TREAT-NMD регистър на пациенти със Спинална мускулна атрофия (СМА)

За да бъдете включен/а в регистъра на пациенти със СМА, трябва да попълните този регистрационен формуляр, а така също и да прочетете и подпишете информацията за пациента и формуляра за информирано съгласие.

Преди да започнете да попълвате формуляра, моля прочетете инструкциите за попълване. Инструкциите дават обяснение на много неща, които първоначално могат да Ви изглеждат сравнително сложни.

ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ КРИТЕРИИ

(Ако не отговорите на всички тези въпроси, няма да можем да включим данните Ви в регистъра.)

Аз съм:

- Пациент
 Представител на пациента *(моля отбележете вярното)*

1. Лични данни на пациента:

Пол: мъж / жена *(зачертайте или изтрийте невярното)*

Първо име:

Фамилия:
Дата на раждане: ___ / ___ / ____ (дд / мм / гггг)

ЕГН:

Адрес
(вкл. пощ.
код):

E-mail:

Телефон:

2. Ако Вие сте представител на пациента (родител/настойник), моля попълнете следните данни:

Име: _____

Адрес: _____

E-mail: _____

Телефон: _____

Връзка с
пациента: _____

Регистрационен формуляр за регистъра

3. Каква е диагнозата на пациента, според Вашия лекар?

- СМА
- Друга
- Не зная

4. Какъв е резултата от генетичното изследване на пациента?

- Хомозиготна SMN1 делеция
- Друга мутация – моля уточнете:

- Пациента се изследва, но резултатите се изчакват
- Пациента е изследван, но не знам резултата

Пациента е изследван в _____ (моля уточнете името на болницата или медицинския център) и давам своето разрешение да се свържете с тази институция и да поискате копие от генетичния резултат, ако е необходимо.

5. Най-добра двигателна дейност в момента (моля отбележете най-подходящия отговор):

- Пациентът може да ходи
- Пациентът не може да ходи, но може да седи самостоятелно без помощ
- Пациентът не може да ходи или да седи

6. Най-добра двигателна дейност, достигана въобще (моля отбележете най-подходящия отговор и уточнете период и възраст, където е необходимо):

- Пациентът е можел да ходи
(от възраст ____ години ____ месеца до възраст ____ години ____ месеца)
- Пациентът никога не е можел да ходи, но е можел да седи самостоятелно без помощ
(от възраст ____ години ____ месеца до възраст ____ години ____ месеца)
- Пациентът никога не е можел да ходи или седи самостоятелно

7. Ако пациентът е на 3 години или повече, трябва ли да използва инвалидна количка?

- Пациентът не използва инвалидна количка
- Пациентът използва инвалидна количка понякога (започнал на възраст: ____ години)
- Пациентът използва инвалидна количка винаги (започнал на възраст: ____ години)

8. Пациентът храни ли се с назо-гастрална сонда?

- Да

Регистрационен формуляр за регистъра

- Не
- Не знам

9. Пациентът претърпял ли е хирургична интервенция на гръбнака за сколиоза?

- Да
- Не
- Не знам

СИЛНО ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ КРИТЕРИИ

(Ние все още можем да включим данните Ви в регистъра, дори и ако не можете да отговорите на всички тези въпроси, но моля отговорете на колкото се може повече от тях)

10. Има ли някой друг от семейството на пациента със същото заболяване?

- Да
- Не
- Не знам

11. Използва ли пациентът редовно приспособление за неинвазивна вентилация?

- Да, през целия ден
- Да, но само понякога (напр. през нощта)
- Не, никога

12. Използва ли пациентът инвазивна вентилация?

- Да, през целия ден
- Да, но само понякога
- Не

Ако при пациента е изследвана дихателната функция, моля попълнете резултатите, ако ги знаете:

FVC (Forced Vital Capacity) _____% (predicted value)

Дата на изследването: _____

13. Пациентът регистрирал ли се е в друг СМА регистър?

- Да (ако да, моля уточнете: _____)
- Не
- Не знам

Регистрационен формуляр за регистъра

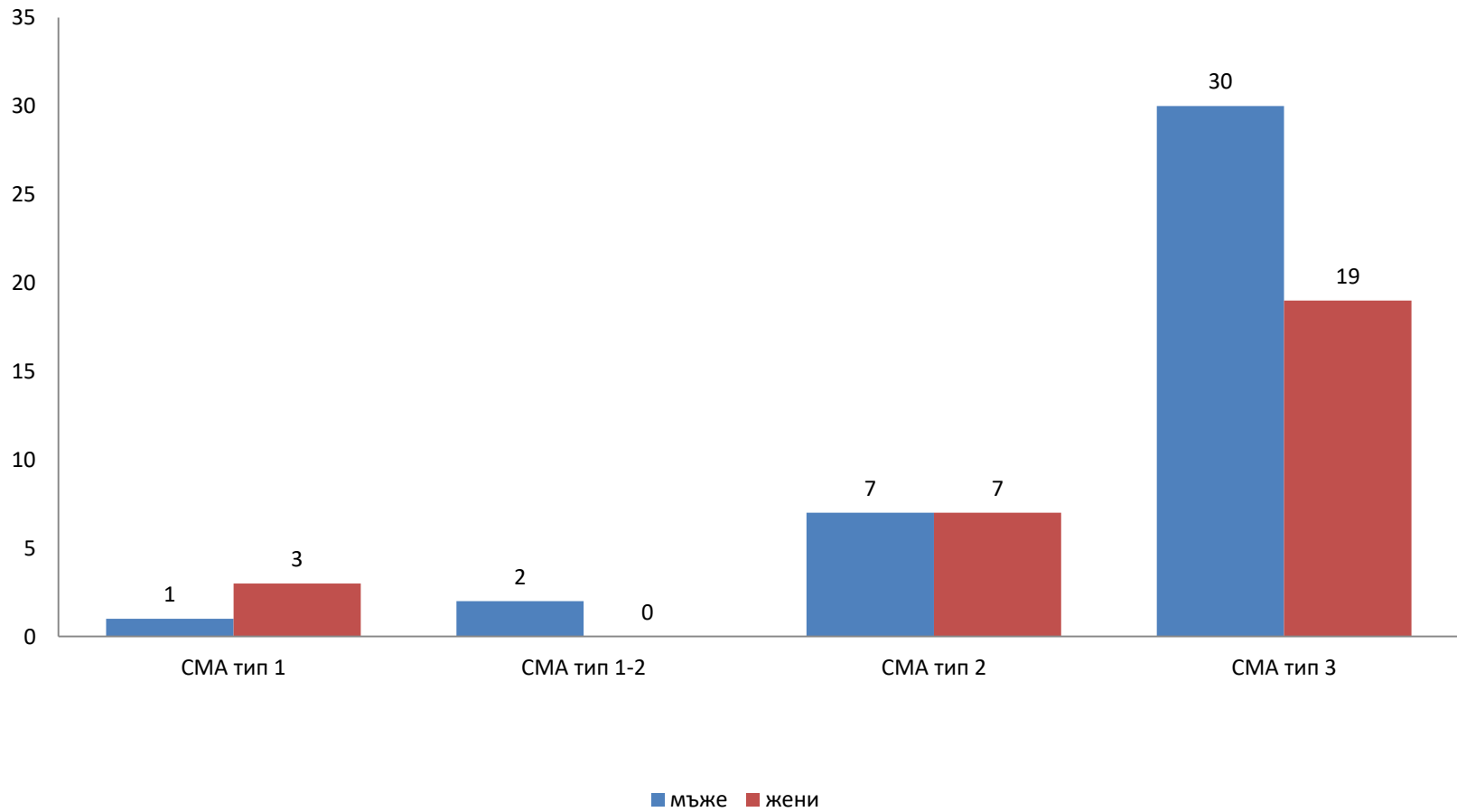
14. Изследвани ли са SMN2 копията при пациента?

- Да (ако да, моля посочете резултата тук: _____)
- Не
- Не знам

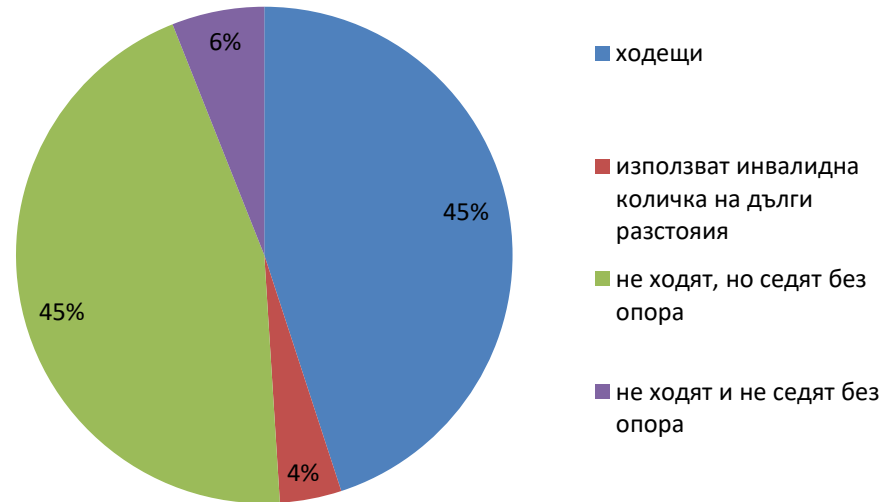
15. Пациента класифициран ли е в СМА подгрупа?

- СМА тип 1
- СМА тип 2
- СМА тип 3
- Не знам

Разпределение на болните по пол и фенотип



Разпределение на пациентите със СМА тип 3 според двигателните им възможности



Експертен център за диагностика, лечение и проследяване на болни със спинална мускулна атрофия

- През 2016 г. е създаден Експертен център за диагностика, лечение, проследяване, рехабилитация и профилактика на спиналната мускулна атрофия в България в УМБАЛ „Александровска“, където интердисциплинарен екип комплексно обслужва болните.
- Създаден е национален регистър на пациентите със спинална мускулна атрофия в Експертния център
- Актуализиран е два пъти националният консенсус за диагностика, лечение и проследяване на наследствените невромускулни заболявания.
- В консенсуса е заложено лечението да се осигурява на всички пациенти със спинална мускулна атрофия, независимо от тяхната възраст.
- Определени са четирите клинични бази да провеждат лечението:
- А/ За пациентите на възраст от 0 до 3 г. в Клиниката по детска неврология в УСБАЛДБ „проф. д-р Иван Митев“ в гр. София и Клиниката по педиатрия и генетични заболявания в УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив;
- Б/ За пациенти на възраст от 3 до 18 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, Детска неврологична клиника на УСБАЛНП „Св. Наум“ и Клиниката по детска неврология в УСБАЛДБ „проф. д-р Иван Митев“ в гр. София и Клиниката по педиатрия и генетични заболявания в УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив
- Разработена е клинична процедура за интратекалното приложение на Nusinersen (Spinraza)
- В три болници е започнато лечение със спинраза на деца.

Референтен № М-ВГ-00000949. Този материал е одобрен до 20.11.2022

Рош България ЕООД: София 1618, ул. „Бяло поле“ 16, Тел: (02) 818 4444, факс: (02) 859 1199

Гореща линия: 0700 10 280

(денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор)