Spinal muskelatrofi behandlet med nusinersen

Magnus Spangsberg Boesen[1, 2], Simon Albrechtsen[1] & Alfred Peter Born[1]

KASUISTIK

1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
2) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2019;181:V09180639

Spinal muskelatrofi (SMA) er en autosomal recessiv, neurodegenerativ sygdom, og der fødes årligt ca. ni børn med SMA i Danmark [1]. Personer med SMA har oftest en homozygot deletion i *survival motor neuron* (SMN) 1-genet, som er vigtigt for RNA-transkription i spinale motorneuroner (**Tabel 1**).

Nusinersen (Spinraza) øger funktionelt SMN-protein og har medført klinisk signifikant motorisk bedring hos nogle patienter med SMA [3, 4]. Behandlingen er potentielt livslang og gives intratekalt. Medicinrådet har anbefalet nusinersen til præsymptomatisk SMA samt SMA-type 1 og -type 2 [5]. Nusinersen er dyr at anvende pga. høj medicinpris og ressourceforbrug ved lumbalpunktur [5].

Nusinersen har som led i et *early access*-program været anvendt hos tre børn med SMA inden registrering i Danmark. Børnene blev kontrolleret klinisk før og under behandlingen med vurdering af muskelstyrke, bivirkninger, vitale værdier samt blod- og urinprøver. Alle børnene havde homozygot SMN1-deletion og tre SMN2-kopier. To skalaer blev brugt til at bedømme den motoriske udvikling: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) med maks. 64 point og Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) med maks. 66 point [3, 4].

SYGEHISTORIER

I. En fem måneder gammel, tidligere rask dreng blev henvist pga. forsinket udvikling. Han kunne løfte overkroppen i bugleje samt rulle fra side til side, og han havde hovedkontrol. Herefter begyndte han at tabe færdigheder, og da han var 17 måneder gammel blev han diagnosticeret med SMA-type 2. Han fik en perkutan endoskopisk gastrostomisonde som halvandetårig og noninvasiv ventilation som fireårig. Han fik svære pneumonier, som nødvendiggjorde respiratorbehandling. Da han var fem år, påbegyndte man behandling med nusinersen. Han var da permanent kørestolsbruger med inkomplet hovedkontrol og havde en markant nedsat muskelstyrke på 1-3 (maks. 5) i overekstremiteterne (OE) og 1-2 i underekstremiteterne (UE), CHOP-INTEND = 26 og HFMS = 0. Han havde på opgørelsestidspunktet fået syv nusinerseninjektioner i lokalanæstesi. Efter 18 måneders behandling havde han opnået forbedret hovedkontrol og kunne rulle fra ryg til sideleje, men der var ingen ændring i ekstremitetsmuskelstyrken (efter seks måneder: CHOP-INTEND = 29 og HFMS = 0; efter 14 måneder: CHOP-INTEND = 31, HFMS ej undersøgt; efter 18 måneder: CHOP-INTEND = 29 og HFMSE = 1).

II. En 12 måneder gammel, tidligere rask dreng blev henvist pga. forsinket motorisk udvikling og tab af færdigheder, fordi han i timånedersalderen begyndte at tabe hovedkontrol, stoppede med at rulle fra mave til rygleje og ikke kunne sidde uden støtte. Da han var 15 måneder gammel, blev han diagnosticeret med SMA-type 2, og da han var 16 måneder gammel, påbegyndte man behandling med nusinersen. Han havde da muskelstyrke 1-3 i ekstremiteterne, CHOP-INTEND = 34 og HFMS = 0, og brugte *continuous positive airway pressure* to gange dagligt. Der var markant motorisk fremgang efter behandlingen: efter seks måneder: CHOP-INTEND = 40, HFMS = 7, muskelstyrken 3 i OE og 2-3 i UE; efter 17 måneder: CHOP-INTEND = 46 og HFMS = 12). Efter 17 måneder havde han genvundet evnen til i siddende stilling at løfte armene over skulderniveau. Den øvrige ekstremitetsmuskelstyrke var uændret, og han var permanent kørestolsbruger.

III. En fire måneder gammel, tidligere rask dreng blev henvist til DNA-analyse for SMA, da hans storebror (patienten i sygehistorie II) blev diagnosticeret med SMA. Analysen viste samme genotype som broderen. Han var på dette tidspunkt over nogle uger begyndt at tabe færdigheder med dårligere hovedkontrol og tiltagende

TABEL 1

Klassifikation af spinal muskelatrofi (SMA), som opdeles i type 0-4 efter patientens symptomer [2]. *Survival motor neuron* (SMN) 2-genet har stor betydning for symptomer ved SMA, og sværhedsgraden af SMA korrelerer med antallet af SMN2-kopier. SMN2-genet producerer pga. en *slice site*-variant kun 5-10% funktionelt SMN-protein i forhold til SMN1-genet. Nusinersen påvirker splejsning af SMN2 og øger dermed mængden af funktionelt SMN-protein. Her kan der stå en indledende tekst - eller denne tabel kan slettes, hvis den ikke bruges.

SMA-type	Sygdomsdebut, alder	Karakteristika	Gennemsnitlig overlevelse uden nusinersen	SMN2-kopier, n
0	Fødslen	Intet	〈 6 mdr.	1
1	Før 6 mdr.	Sidder aldrig	〈 2 år	2-3
2	6-18 mdr.	Går aldrig	〉 2 år, mulig normal levetid	3-4
3	Efter 18 mdr.	Går, permanent kørestolsbruger	Normal levetid	4
4	Voksenalderen	Går i voksenalderen	Normal levetid	4-5

nedsat kraft i UE. Hans muskelstyrke var 2-3 i OE og 3 i UE. Da han var fem måneder, påbegyndte man behandling med nusinersen, og der var på opgørelsestidspunktet i alt givet syv doser (tre af disse i generel anæstesi). Inden påbegyndelse af behandling var CHOP-INTEND = 62 og HFMS = 7. Efter fem måneders behandling var CHOP-INTEND = 64, HFMS = 25, og muskelstyrken var forbedret til 3-4 i OE og 4 i UE. Efter 12 måneders behandling gik han uden støtte og var motorisk for udviklet til måling med CHOP-INTEND og HFMS, men Peabody Developmental Motor Scales viste en motorisk udvikling svarende til et 10-14 måneder gammelt barn (i underkanten af normal udvikling for alderen), og han havde muskelstyrke 4 i alle fire ekstremiteter.

DISKUSSION

De tre børn med SMA havde alle tre SMN2-kopier, men man påbegyndte behandling med nusinersen, da de var henholdsvis fem år, 16 måneder og fem måneder. Behandlingen havde ingen bivirkninger. Kun patienten i sygehistorie III behøvede generel anæstesi ved de sidste nusinersenadministrationer. Alle patienter forbedrede deres motoriske funktion under behandlingen, men den motoriske fremgang var størst hos patienten i sygehistorie III, hvor behandlingen blev påbegyndt, da han var fem måneder gammel, idet han var tidligt symptomatisk. Tilsyneladende havde nusinersen bedst virkning, jo tidligere behandlingen blev påbegyndt, hvilket er i overensstemmelse med fund i eksisterende studier [3, 4]. Nusinersen er siden starten på *early access*-programmet blevet registreret i Danmark og anvendes nu til en større gruppe børn med SMA-type 1 og -type 2.

SUMMARY

Magnus Spangsberg Boesen, Simon Albrechtsen & Alfred Peter Born:

Spinal muscular atrophy treated with nusinersen

Ugeskr Læger 2019;181:V09180639

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder, which causes degeneration of peripheral nerves and muscles. It usually presents in childhood due to an insufficient level of survival motor neuron protein. This is a case series of three children, who had SMA type 1 or 2 and were treated with nusinersen from the age of five months, 16 months, and five years, respectively. At one-year follow-up, all children had improved motor function, but the child, who was treated from the age of five months, had more pronounced motor improvements than the other children. In conclusion, nusinersen seems to improve motor development in SMA, and an early treatment start is crucial.

KORRESPONDANCE: *Magnus Spangsberg Boesen.*
E-mail: magnus.spangsberg.boesen@regionh.dk
magnus_boesen@hotmail.com

ANTAGET: 30. oktober 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. januar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Vi takker de tre børn med spinal muskelatrofi og deres familier for samtykke til brug af journalnotater til artiklen. Studiet er godkendt af datatilsynet på Rigshospitalet (30–1423/03567).

LITTERATUR

1. Ludvigsson P, Olafsson E, Hauser WA. Spinal muscular atrophy. Neuroepidemiology 1999;18:265-9.
2. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995;80:155-65.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.
4. 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.
5. Tillæg til Medicinrådets anbefaling af nusinersen til patienter med spinal muskelatrofi type 2. www.medicinraadet.dk/nyheder/medicinraadet-udvider-anbefalingen-vedroerende-nusinersen-spinraza (2. sep 2018).