

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210462

# Tidlig diagnose af spinal muskelatrofi

Alfred Peter Born<sup>1</sup> & Ulla Werlauff<sup>2</sup>

1) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Rehabiliteringscenter for Muskelsvind, Aarhus

Ugeskr Læger 2021;183:V05210462

### HOVEDBUDSKABER

- Tidlig diagnostik har afgørende betydning for sygdomsforløbet hos patienter med spinal muskelatrofi.
- En hurtig påbegyndelse af medicinsk behandling kan hindre et irreversibelt tab af motorneuroner.
- Sundhedspersoner skal kende symptomer på spinal muskelatrofi og hurtigt henvise til en specialafdeling.

Spinal muskelatrofi (SMA) er en alvorlig og fremadskridende muskelsvindsygdom. Sygdommen skyldes en homozygot deletion i *SMN1*-genet, hvilket fører til reduceret mængde af SMN-protein, som er nødvendig for at vedligeholde funktionen af motorneuroner i rygmarven.

Sygdommen er recessivt arvelig, og hos langt størstedelen af patienterne er *SMN1*-deletionen nedarvet fra forældrene [1]. Diagnosen stilles ved en blodprøve, som analyseres for en homozygot deletion af *SMN1*.

Der bliver født 4-6 børn med SMA om året i Danmark, og ca. 150 personer lever med SMA. SMA har store konsekvenser for de berørte personer og deres pårørende.

Sygdommen klassificeres i fire kliniske fænotyper (SMA1, SMA2, SMA3 og SMA4) baseret på alder ved symptomdebut og den maksimalt opnåede motoriske funktion (Tabel 1) [2]. Sværhedsgraden af sygdommen bliver modificeret af antal kopier af det næsten identiske *SMN2*, som også koder for SMN-protein [3]. SMA1 er den alvorligste type med symptomdebut før seks månedersalderen – ofte allerede ved fødslen. Ubehandlet fører SMA1 til tidlig død eller behov for permanent respirationsstøtte og er den hyppigste genetisk årsag til død i spædbarnsalderen. SMA2 debuterer i 6-18-månedersalderen, og uden medicinsk behandling kommer barnet ikke til at stå eller gå selvstændigt. I løbet af barn- og ungdommen tilkommer der behandlingskrævende komplikationer i form af kontrakturer, rygskævhed og respiratorisk påvirkning. I de mildere, senere debuterende former, kan personer med SMA have en nær normal livslængde, men har oftest behov for omfattende støtteforanstaltninger [1, 4].

Der kan i dag gives medicinsk behandling, der kan øge mængden af SMN-protein og moderere sygdomsforløbet, men behandlingen skal starte tidligt for at have optimal effekt. Denne artikels formål er at øge opmærksomheden på tidlig diagnostik af SMA.

**TABEL 1** Karakteristika, bedste motoriske funktion uden behandling og symptomer ved debut for spinal muskeltrofie type 1-3<sup>a</sup>.

Type	Karakteristika	Bedste motoriske funktion	Symptomer
1	80% har 2 <i>SMN2</i> -kopier Symptomdebut < 6 mdr.: gennemsnit 2,6 mdr., SD ± 0,6 mdr. Ubehandlet død eller permanent respiratorbehandling < 24 mdr.	Delvis hovedkontrol Siddefunktion med støtte	God kontakt med mild/ingen reduceret kraft i ansigtet men ofte bulbær påvirkning Hypotoni, ligger i »frøstilling« Manglende/reduceret hovedkontrol Svag gråd Nedsat kraft mod tyngden, kan f.eks. ikke løfte albuer og ben fra underlag i rygleje Symmetrisk kraftnedsættelse, ben er svagere end arme, proksimal svagere end distal Milde kontrakturer Synke-spise-problemer Respirationsproblemer inkl. »paradoks respiration«, klokkeformet thorax Hyporefleksi/arefleksi Tungefibrillationer Tab af færdigheder
2	2-4 <i>SMN2</i> -kopier Symptomdebut < 6-18 mdr.: gennemsnit 8,3 mdr., SD ± 1,6 Uden behandling kan man opnå en nær normal livslængde men med omfattende støtteforanstaltninger	Sidde uden støtte Løfte arme over skulderniveau i siddende stilling	Opnår siddefunktion sent Sen til at stå/støtte på ben, lærer ikke at kravle Tab af motoriske færdigheder Håndtremor Hyporefleksi/arefleksi Sjældent trivselsproblemer eller respiratoriske symptomer Kvikt barn, god øjenkontakt
3	3-4 <i>SMN2</i> -kopier Symptomdebut > 18 mdr.: gennemsnit 39 mdr.: SD ± 32,6 mdr. Normal livslængde, men ofte tab af gangfunktion senere i livet	Selvstændig gangfunktion	Usikker gang, hyppige faldepisoder Proksimal kraftnedsættelse: vanskeligheder med trappegang, at rejse sig fra gulvet Vanskeligheder med at løbe Tab af opnåede motoriske færdigheder Træthed, muskelsmerter Håndtremor Hyporefleksi/arefleksi Skoliose

SD = standardafvigelse; SMA = spinal muskeltrofie; SMN = survival motor neuron.

a) SMA type 4 debuterer typisk i voksenalder og er derfor ikke omtalt.

## SYGDOMSMODIFICERENDE BEHANDLINGER

Forståelse af sygdomsmekanismen og opdagelse af SMN-generne har været et lysende eksempel på, hvordan grundforskning ikke kun kan føre til forståelse af sygdom, men også til udvikling af behandling for sjældne sygdomme. Neuromuskulære sygdomme, og herunder specielt SMA, er et af de områder, hvor udvikling af avancerede, genetiske behandlinger er længst fremme. I skrivende stund findes der tre godkendte sygdomsmodificerende behandlinger for SMA.

Nusinersen er et antisenseoligonukleotid, som påvirker splejsning af RNA i *SMN2* og dermed fører til øget mængde SMN-protein. Under normale forhold påvirker en variant i genet korrekt splejsning, således at 70-80% af proteinet udtrykkes som det ikkebiologisk aktive  $\Delta 7$ -protein. Nusinersen øger mængden af SMN-protein ved at føre til korrekt splejsning [5]. Nusinersen skal gives intratekalt seks gange om året i det første år og tre gange om året herefter. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) godkendte i juni 2017 nusinersen til behandling af patienter med SMA-type 1, 2 og 3. Medicinrådet anbefalede i oktober 2017 nusinersen som standardbehandling til præsymptomatiske patienter og til patienter, som havde SMA1 og ikke var i permanent respiratorisk behandling, og udvidede i maj 2018 anbefalingen til også at gælde patienter med SMA2 med en sygdomsvarighed på maksimalt fire år ved påbegyndelse af behandling [6].

Risdiplam er baseret på det samme behandlingsprincip som nusinersen, men er et mindre molekyle, så peroral administration er mulig [7]. EMA godkendte risdiplam til behandling af patienter med SMA1, SMA2 og SMA3 tidligt i 2021, og Medicinrådet har anbefalet risdiplam som standardbehandling for børn med SMA1 samt børn med SMA2 og 3, som er under seks år ved behandlingsstart [8].

Onasemnogene abeparovect er en adenovirusvektor, som er baseret på genterapi, hvor der deponeres et cirkulært transgen i bl.a. motorneuroner, som herefter producerer SMN-protein. Behandlingen gives ved én

enkel intravenøs infusion, og man håber, at effekten varer livet ud [9]. Onasemnogene abeparvovec blev godkendt af EMA i maj 2020 og er i maj 2021 anbefalet af Medicinrådet til behandling af visse børn med SMA1 [10].

## Sygdomsmodificerende behandlinger – kliniske studier

Der er gennemført kliniske studier for alle tre præparater, hvor de fleste studiedeltagere er yngre børn. Enkelte studier er gennemført som randomiserede, placebokontrollerede studier, mens man i andre udelukkende har brugt historiske kontroller. De første studier er gennemført hos børn med SMA1, hvor man pga. sygdommens naturhistorie kan se hurtige resultater af behandlingen. For nusinersens og risdiplams vedkommende er der efterhånden flere studier om behandlingens virkning hos ældre børn og endda voksne; disse studier er ofte ukontrollerede, relativt små, har kort opfølgningstid eller er kun publiceret som abstracter. Alle præparater har vist sig at være ganske effektive til behandling af SMA1 og SMA2 hos yngre børn, mens effekten hos ældre børn er statistisk mere usikker [5, 7, 11, 12]. En direkte sammenligning af de enkelte præparater er vanskelig, da studierne benytter sig af forskellige målemetoder af fysisk funktion. Den relativt mindre målbare effekt på børn med længere sygdomsvarighed menes at være forårsaget af et progressiv tab af motorneuroner med alderen.

Hos præsymptomatiske børn, som identificeres enten som søskende til børn med diagnosticeret SMA eller ved neonatal screening, er der særdeles god effekt af behandling, hvor børn ved tidlig behandling kan opnå et funktionsniveau inden for det normale [13]. Dermed undgås det irreversible tab af motorneuroner, og funktionsnedsættelse som følge af sygdommen kan reduceres markant.



To søskende, storebror på fem år og lillebror på fire år. Drengene startede i behandling med nusinersen, da de var hhv. et år og fire måneder og fem måneder gamle. Bringes med forældrenes tilladelse.

## NEONATAL SCREENING FOR SPINAL MUSKELATROFI

Den gode effekt af tidlig behandling har ført til introduktion af screeningsprogrammer i en række lande [14]. Ved screening klassificeres børn efter antal SMN2-kopier. Mens der er konsensus om behandling af præsymptomatiske børn med op til tre kopier, har der været diskussion om, hvorvidt børn med fire kopier skal behandles eller ses an, idet nogle først vil udvikle symptomer senere i livet. Nyere anbefalinger går dog ud på at anbefale behandling af alle børn med op til fire SMN2-kopier [15], og Medicinrådet har tilpasset sine anbefalinger tilsvarende og åbnet for behandling af børn med op til fire SMN2-kopier [6, 16].

Ved et screeningsprogram i to tyske delstater blev der fundet en incidens af SMA på 1:6.910, 39,5% havde to SMN2-kopier, 23% havde tre kopier, 32,5% havde fire kopier, og 4,5% havde fem kopier. Enogtyve børn med to eller tre SMN2-kopier blev sat i behandling med nusinersen. Børn, som ikke havde symptomer ved fødslen, forblev asymptomatiske i opfølgningstiden på to år, mens sygdomsforløbet hos ubehandlede børn svarede til den forventede naturhistorie. Børn, som allerede havde symptomer ved fødslen, udviklede sig motorisk [17].

I en ny spørgeskemaundersøgelse om neonatal screening for SMA i 152 lande havde man i ni ud af 87 lande, som besvarede henvendelsen, et screeningsprogram. Der blev i alt fundet 288 børn med disposition til SMA ud af lidt over 3 mio. screenede nyfødte. Lande med screeningsprogrammer inkluderer flere delstater i USA, Italien, Belgien og Australien. I alt 37 lande havde planer om at indføre et screeningsprogram [14].

Screening for SMA ville være relativt nemt at starte, idet det kan kobles til screening for andre sygdomme, som allerede er indført. En ansøgning om introduktion af neonatal screening i Danmark er blevet indsendt i starten af 2020, og screening er blevet anbefalet af Sundhedsstyrelsens Screeningsudvalg. Neonatal screening for SMA er i skrivende stund under behandling i Sundhedsministeriet.

## TIDLIG DIAGNOSE AF SPINAL MUSKELATROFI

Pga. den større effekt af tidlig behandling for børn med SMA – og ingen udsigter til snarlig introduktion af screening – er det afgørende vigtigt, at børn med SMA diagnosticeres hurtigst muligt. Dette gælder især for SMA1, hvor der kan ses hurtigt tab af muskelkraft samt evnen til at spise og trække vejret. Den kliniske mistanke kan være tydelig for sundhedspersonale med erfaring i neuromuskulære sygdomme, men pga. sygdommens sjældenhed vil mange uden for de specialiserede centre kun se få patienter i deres arbejdsliv. Derfor bliver diagnosen ofte stillet senere end nødvendig, mens der undersøges for andre årsager til patientens symptomer. Når den kliniske mistanke er vakt, kan diagnosen stilles inden for få dage ud fra en blodprøve, som analyseres for en homozygot deletion af *SMN1* ved en multiple ligand probe amplification-analyse [1]. Behandling af SMA foregår på de specialiserede centre på børneafdelingerne i København, Odense og Aarhus.

I et dansk-svensk studie om oplevelse af sundhedssystemet hos forældre til børn med alvorlig SMA er alder for diagnosticering 4 mdr. (standarddeviation (SD) 3,5) hos 23 børn med SMA1, og 10,5 (SD 7,0) for 11 børn med SMA2 [18].

I et systematisk review fra 2015 blev der fundet 21 studier, som var publiceret i tidsrummet 2000-2014, og hvor alder ved symptomdebut og ved diagnose var angivet. Alder ved symptomdebut var 2,5, 8,3 og 39 mdr., mens alder ved diagnose var 6,3, 20,7, og 50,3 mdr. for hhv. SMA1, SMA2 og SMA3. Der var ingen indikation for, at tiden til diagnose ændrede sig i tidsintervallet [19]. En lignende tendens blev fundet i et italiensk multicenterstudie, hvor 480 patienter med SMA blev inkluderet. Her var den diagnostiske forsinkelse 1,94 mdr., 5,28 mdr. og 16,8 mdr. for hhv. SMA-type 1, 2, og 3. I dette studie angives hyppigheden af de første symptomer observeret af forældre eller sundhedspersonale. For SMA1 er det hypotoni (59%), for SMA2 sen stå- og siddefunktion (40%/21%) og for SMA3 usikker gang og hyppige faldeperioder (29%/23%) [20]. Tiden fra mistanke

om sygdom til diagnose opleves af familierne som frustrerende og er præget af flere lægebesøg. Mange familier mener, at diagnosen kunne være stillet meget tidligere [21].

Indtil der er indført neonatal screening i Danmark, kan en tidligere diagnosticering kun opnås gennem information af sundhedspersonale om symptomer af SMA og vigtighed af tidlig henvisning, men også gennem lettilgængelig information for bekymrede familier. Flere organisationer, herunder CureSMA, har udviklet vejledninger for forældre, som har mistanke om, at deres barn kunne have en neuromuskulær sygdom. Materialet inkluderer videoer og en tjekliste af symptomer, som kan bruges til at forberede samtalen med en læge [22]. Sundhedspersoner, som ikke har kendskab til neuromuskulære sygdomme, risikerer at forsinke diagnosen ved at se tiden an eller ved at iværksætte irrelevante undersøgelser. Karakteristika ved SMA 1, SMA2 og SMA3 samt red flags for SMA er anført i hhv. Tabel 1 og Tabel 2.

---

## **TABEL 2** Red flags for spinal muskelatrofi med debut i spædbarns- eller småbarnsalder – ofte formidlet fra forældrene.

Et kvikt barn der ikke bevæger sig ret meget

Barnet har en svag gråd

Barnet er lang tid om at spise og/eller falder i søvn ved brystet

Barnet har mistet færdigheder, kan f.eks. ikke længere rulle om på siden eller løfte armene

Forsinket motorisk udvikling

---

### **KONKLUSION**

Tidlig diagnose af børn med SMA er af afgørende betydning for at kunne opnå den bedst mulige behandlingsrespons af sygdomsmodificerende behandling. Indtil en neonatal screening er indført i Danmark, er det vigtigt at informere sundhedspersonale om debutsymptomer for SMA og understrege vigtigheden af en hurtig henvisning til videre diagnostik. Ud over dette kunne lettilgængelige informationer i Danmark i lighed med i andre lande øge forældrenes opmærksomhed på neuromuskulære symptomer og kvalificere forældrenes observationer forud for kontakt med sundhedspersonale.

**Korrespondance** Alfred Peter Born. E-mail: [alfred.peter.born@regionh.dk](mailto:alfred.peter.born@regionh.dk)

**Antaget** 15. september 2021

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 20. december 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V05210462

## SUMMARY

### Early diagnosis of spinal muscular atrophy

Alfred Peter Born & Ulla Werlauff

Ugeskr Læger 2021;183:V05210462

Untreated spinal muscular atrophy (SMA) causes progressive motor impairment in affected children. Clinical trials of newly developed disease-modifying drugs have shown the greatest effect in young and in pre-symptomatic children as summarised in this review. An application for neonatal screening in Denmark is currently under consideration. Diagnosis and treatment of children with SMA is often delayed, and until a national screening becomes available, the only way to reduce diagnostic delay is to increase the awareness of medical staff and to make information on early signs of SMA available for concerned families.

## REFERENCER

1. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103-15.
2. Dubowitz V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* 1995;5:3-5.
3. Calucho M, Bernal S, Alías L et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28:208-15.
4. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28:197-207.
5. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017-26.
6. Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskeltrofi – version 4.0 <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nusinersen-spinraza-5q-spinal-muskeltrofi-revurdering> (29. okt 2020).
7. Baranello G, Darras BT, Day JW et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2021;384:915-23.
8. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/risdiplam-evrysdi-spinal-muskeltrofi> (28. okt 2021).
9. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:307-17.
10. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-spinal-muskeltrofi> (26. maj 2021).
11. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review. *Dan Med J* 2020;67(9):A02200100.
12. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20:284-93.
13. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29:842-56.
14. Dangouloff T, Vrškaj E, Servais L et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord* 2021;31:574-82.
15. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 SMN2 copies through newborn screening - opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis* 2020;7:109-17.
16. Glascock J, Sampson J, Connolly AM et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 2020;7:97-100.
17. Vill K, Schwartz O, Blaschek A et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years.

Orphanet J Rare Dis 2021;16:153.

18. Beernaert K, Lövgren M, Jeppesen J, et al. Parents' experiences of information and decision making in the care of their child with severe spinal muscular atrophy: a population survey. *J Child Neurol* 2019;34:210-5.
19. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2015;53:293-300.
20. Pera MC, Coratti G, Berti B et al. Diagnostic journey in spinal muscular atrophy: is it still an odyssey? *PLoS One* 2020;15:1-10.
21. Lawton S, Hickerton C, Archibald AD et al. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet Nature* 2015;23:575-80.
22. CureSMA. Early action <https://smartmoves.curesma.org/early-action/> (25. jun 2020).