

Spinal Muscular Atrophy (SMA)

الفئة

ضمور عضلي

مجموعة الصلة

أمراض عصبية-عضلية وراثية

الوراثة

صبغية جسدية متنحية

الجينات الطافرة

SMN2 ,SMN1

الأعراض

يتميز مرض الضمور العضلي الشوكي (Spinal Muscular Atrophy) أو باختصار SMA بضعف العضلات وهزال النسيج العضلي نتيجة لضمور الخلايا العضلية (atrophy). سبب المرض هو تنكس تدريجي (progressive degeneration) وفقدان غير قابل للعكس للخلايا العصبية الحركية، وهي الخلايا العصبية التي تتحكم في الحركة. الخلايا العصبية الحركية التي تصاب بالضمور لدى المرضى موجودة في القرن البطني للحبل الشوكي (الخلايا العصبية الحركية السفلية) وفي نوى جذع الدماغ.

قد يظهر ضعف العضلات في أعمار مختلفة ابتداءً من قبل الولادة وحتى البلوغ. يكون الضعف متماثلاً، وضرره أكبر على العضلات القريبة من مركز الجسم (العضلات الدانية) ويتقدم تدريجياً (تقدمي). يظهر مرض SMA الناجم عن ضرر في الجين SMN1 بدرجات شدة متفاوتة لدى المرضى المختلفين. المضاعفات الشائعة مع علاج داعم فقط وبدون علاج للمرض هي صعوبة في زيادة الوزن، قصور النمو، مرض رئوي مقيد (تقييد تمدد الرئتين)، الجنف (انحناء جانبي في العمود الفقري)، صعوبات في النوم، تقفّع (Contractures) في المفاصل، وهو تثبيت الأطراف في وضعية معينة. ومع ذلك، أدى التقدم في فهم العوامل الجينية المسببة للمرض إلى تطوير خيارات علاجية موجهة لآلية المرض وهي متوفرة حالياً وتتيح تغيير مسار المرض الطبيعي.

يميز نظام التصنيف الحالي بين خمسة أنواع من مرضى SMA بناءً على عمر ظهور المرض وأقصى أداء يمكن تحقيقه بواسطة العلاج الداعم فقط. هذا التصنيف مفيد للتنبؤ بعواقب المرض (prognosis) ولتحديد خطة علاج المريض المنتظمة. SMA0 هو مرض يظهر قبل الولادة، وإذا لم يتم علاجه يتراوح متوسط العمر المتوقع للأطفال المرضى بين بضعة أسابيع وأقل من نصف سنة. يعاني المرضى من نقص شديد في التوتر العضلي لدى المواليد الجدد (انخفاض شديد في توتر العضلات)، ضعف شديد، فقد المنعكسات العصبية (areflexia)، قصور تنفسي بالولادة، شلل وجهي مزدوج (Facial diplegia)، انخفاض في حركة الجنين، عيب في الحاجز بين الأذنين بالقلب وخلل عضلي خلقي يؤدي إلى تقييد الحركة حول المفاصل (تثبيت المفاصل منذ الولادة). المرضى المصابون بهذا النوع من المرض لا يحققون أي مراحل حركية رئيسية على الإطلاق.

يُسمى المرض الذي يظهر قبل سن ستة أشهر SMA1. إذا لم يتم علاج المرض بشكل موجه، يتراوح متوسط العمر المتوقع للمصابين به بين 8 إلى 10 أشهر. يحقق المرضى في هذه المجموعة القليل من المراحل الحركية، من بينها تحكم معين في حركة الرأس والقدرة على الجلوس مع دعم فقط. يشمل المرض فقدان التحكم الذي تم تحقيقه بالرأس، تقلصات خفيفة في المفاصل، حالة طبيعية أو ضعف بسيط فقط في الوجه وصعوبات مختلفة في الرضاعة والبلع.

يظهر مرض SMA2 بين سن 6 أشهر و 18 شهرًا. عند تقديم علاج داعم فقط وبدون علاج موجه للمرض، يصل 70% من المرضى في هذه المجموعة إلى سن 25 عامًا. يحقق هؤلاء المرضى القدرة على الجلوس بشكل مستقل عند وضعهم في وضعية مناسبة. مع ظهور المرض، يحدث تأخر في النمو وفقدان قدرات حركية. انخفاض أو فقدان منعكس تمدد العضلات (Deep Tendon Reflexes)، ضعف في العضلات الدانية ورجفة في الأصابع عند محاولة إبقائها بوضعية ثابتة ضد قوة الجاذبية، مثلًا عند مد اليدين للأمام (Postural tremor – رعاش الوضعية).

يُسمى المرض الذي يظهر بعد سن 18 شهرًا SMA3، ويكون متوسط العمر المتوقع للمصابين به طبيعيًا حتى بدون علاج موجه للمرض. يحقق المرضى في هذه المجموعة المرحلة الحركية المتمثلة بالقدرة على المشي بشكل مستقل. مع ظهور المرض، يتطور ضعف في العضلات الدانية، مما يمثل بصعوبة في الدرج وصعوبة في الركض، فقدان القدرات الحركية، التعب، رعاش الوضعية بالأصابع وفقدان منعكس الرضفة (عظمة رأس الركبة). يظهر SMA4 في مرحلة البلوغ، متوسط العمر المتوقع للمصابين به طبيعي وكذلك تحقيق المراحل الحركية حتى دون علاج موجه للمرض. مع ظهور المرض، هناك تعب وضعف في العضلات الدانية.

الحد الأقصى لشيوع المرض

2:100,000-1

التشخيص

في عام 2007، نشر مؤتمر دولي حول علاج (standard of care) مرضى SMA بيانًا بالإجماع يتم منذ ذلك الحين استخدامه على نطاق واسع وقد تم تحديثه في عام 2018. تتضمن الوثيقة معيارًا متفقًا عليه لتشخيص المرض. هناك سيناريوهان للاشتباه بـ SMA. السيناريو الأول هو الحصول على نتيجة إيجابية في فحص المواليد الجدد. يعتمد فحص المواليد الجدد بالأساس على اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) في الوقت الحقيقي، والذي يمكن بواسطته الكشف عن الحذف (النقص) المميز في جين SMN1 الذي يسبب المرض.

المتغير الجيني المسبب للمرض الأكثر شيوعًا هو حذف الإكسون رقم 7 في جين SMN1 الموجود على الذراع الطويلة للكروموسوم 5. يتضمن هذا الجين الكود (الشفرة) لإنتاج بروتين بقاء الخلية العصبية الحركية (SMN). لدى كل شخص نسختان من الكروموسوم 5 ويتطور المرض عندما يكون بالنسختين متغيران جينيان مسببان للمرض لهذا الجين (وهي حالة تسمى التماثل الزيجوتي).

الإكسونات هي أجزاء الجين التي تشفر جزيئات الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) الناضج، والتي يتم ترجمتها إلى بروتين نهائي في الخلية. يتم فصل الإكسونات عن بعضها بواسطة الإنترونات، وهي أجزاء من الحمض النووي (DNA) لا تشفر البروتين النهائي. تتكون جزيئات الحمض النووي الريبوزي (RNA) وفقًا للكود الموجود في الحمض النووي أثناء عملية الانتساخ (transcription) ومن ثم تخضع لعملية معالجة تسمى التوصيل (splicing)،

حيث يتم ربط الإكسونات ببعضها مع حذف الإنترونات. وفي النهاية، يتم ترجمة جزيئات الحمض النووي الريبوزي الرسول الناضجة إلى بروتينات، ولكن يؤدي النقص في الإكسون 7 لدى المرضى إلى إنتاج بروتين غير فعال.

هناك جين آخر مجاور لـ SMN1 يشقّر أيضًا لإنتاج بروتين ضروري لبقاء الخلية العصبية الحركية، ويُطلق عليه اسم SMN2. ومع ذلك، فإن كميات صغيرة فقط (حتى ربع) من جزيئات الحمض النووي الريبوزي الرسول الناتجة عن SMN2 تكون بالطول الصحيح ويتم ترجمتها إلى بروتين وظيفي. يرجع ذلك إلى أن جين SMN2 ليس متطابقًا كليًا لـ SMN1 وهناك استبدال قاعدة واحدة في طرف الإكسون 7 في جين SMN2. يؤدي هذا الاستبدال إلى حدوث مشكلة في عملية التوصيل ولتخطي الإكسون 7، مما يؤدي إلى عدم استقرار غالبية البروتين الذي يُنتج من هذا الجين وإلى تحلله بسرعة. لذلك، SMN2 ليس المصدر الأساسي لبروتين بقاء الخلية العصبية الحركية (SMN).

يتكرر جين SMN2 ما بين 0 إلى 5 مرات في الحمض النووي لدى أشخاص مختلفين، ويرتبط وجود أكثر من 4 تكرارات بمظاهر أخف للمرض وبالقدرة على تحقيق المشي المستقل بمساعدة رعاية داعمة. ويرجع سبب ذلك إلى أن البروتين الذي ينتجه جين SMN2 يعوّض جزئيًا عن فقدان وظيفة الجين SMN1.

يمكن لفحص المواليد الجدد أيضًا الكشف عن عدد تكرارات الجين SMN2 في بقع الدم الجافة. إذا تم الحصول على نتيجة إيجابية في فحص المواليد الجدد، يوصى بإجراء اختبار جيني جزئي من أجل تأكيد التشخيص. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن قائمة الأمراض التي يتم فحصها في فحص المواليد الجدد في إسرائيل لا تشمل مرض SMA.

السيناريو الثاني الذي يثير الشبهات بالإصابة بالمرض هو أن تكون لدى الشخص نتائج غير طبيعية ترتبط بظهور SMA المتأخر أو شخص قد ظهر مرضه في مرحلة الرضاعة ولكن لم يتم علاجه (لعدم إجراء فحص المواليد الجدد أو تم الحصول به على نتيجة سلبية خاطئة). العلامات التي تثير الشك في المرض هي كالتالي: تاريخ من الصعوبات الحركية وخاصة مع فقدان القدرات الحركية، ضعف العضلات الذي يؤثر بشكل أكبر على العضلات القريبة من مركز الجسم (العضلات الدانية)، نقص التوتر العضلي (hypotonia)، انخفاض أو فقدان ردود الفعل العصبية (areflexia/hyporeflexia)، حركات لا إرادية، غير قابلة للتحكم ودائمة في اللسان (اهتزاز اللسان)، رعشة باليدين، عدوى متكررة في مسالك التنفس السفلية أو التهاب شديد في القصيبات الهوائية (severe bronchiolitis) في أشهر الحياة الأولى.

إحدى النتائج التي تثير الشك هي توثيق وجود مرض في وحدة حركية (ليف عصبي والعضلات التي يشغلها) في فحص تخطيط كهربية العضلات (EMG). يفحص تخطيط كهربية العضلات النشاط الكهربائي استجابة للتحفيز العصبي للعضلة ويساعد في تشخيص الأمراض العصبية-العضلية.

يعتمد التشخيص النهائي لمرض SMA على ظهور عدد من العلامات الدالة، إلى جانب نتيجة الاختبار الجيني الجزئي. العلامات الدالة للتشخيص النهائي هي وجود تاريخ من الصعوبات الحركية، ضعف العضلات الدانية، انخفاض أو فقدان ردود الفعل الوترية العميقة (deep tendon reflexes)، والنتائج التي تشير إلى مرض في الوحدة الحركية (ليف عصبي والعضلات التي يشغلها). ستظهر هذه الأعراض لدى مريض SMA إلى جانب نتائج الاختبار الجيني الجزئي التي تشير إلى وجود متغيرين جينيين يسببان المرض في جين SMN1.

تختلف طرق إجراء الفحص الجيني الجزيئي وفقاً للسيناريوهات التشخيصية المختلفة. في حالة طفل مع نتيجة إيجابية لـ SMA في فحص المواليد الجدد، يتم إجراء فحص موجه للجين SMN1. يتضمن الفحص تحليل الحذف والتضاعف (duplication)، ويهدف أولاً إلى تحديد عدد نسخ الإكسون 7 الموجودة لدى المريض. إذا لم تكن هناك أي نسخة من الإكسون 7 في جين SMN1، هذا يعني أن الفحص يؤكد تشخيص SMA. من ناحية أخرى، إذا تم الكشف عن الإكسون 7 في نسخة واحدة من الجين (ونقصه في النسخة الأخرى)، فيجب المتابعة لفحص تسلسل الجين SMN1. إذا كان الإكسون 7 موجوداً في نسختي الجين لدى المريض، فيجب النظر في تشخيص آخر.

إذا لم يكشف فحص التسلسل الجيني عن أي تغيير في الجين، يتم النظر في تشخيص آخر. عندما يكشف فحص التسلسل الجيني عن متغير جيني يُعتقد أنه يسبب فقدان الأداء، يبقى غير قادر على تحديد ما إذا كان موجوداً في جين SMN1 أو في جين SMN2 المشابه له. من أجل تأكيد وجود المتغير الجيني في الجين SMN1 وأنه مسبب المرض، يجب فحص ما إذا تم الإبلاغ سابقاً عن المتغير الجيني الذي كشف عنه الفحص على أنه متغير جيني يؤدي لفقدان الأداء في جين SMN1. وبدلاً من ذلك، من الممكن التأكد من وجود المتغير الجيني في جين SMN1 عن طريق فحص تسلسل هذا الجين بعد تضاعفه باستخدام long-range PCR أو بعد تشكيل استنساخ فرعي (subclone).

كما يمكن إجراء فحص موجه للكشف عن الحذف/التضاعف في جين SMN2 لدى المرضى، وذلك لتحديد عدد تضاعفات الجين لديهم. في الحالات التي يتم فيها تأكيد تشخيص SMA لأول مرة بواسطة فحص جيني جزيئي (موجه لجين SMN1)، يمكن أن يوفر الاختبار الجيني لـ SMN2 معلومات سريرية إضافية بسبب الارتباط الموجود بين عدد التضاعفات على الجين وشدة المرض.

في حالة شخص يعاني من أعراض مع ظهور متأخر لـ SMA أو مرض قد ظهر بمرحلة الرضاعة ولم يعالج، يتم استخدام الفحص الجيني الموجه للجين SMN1 الموصوف أعلاه أو لوحة متعددة الجينات. تفحص اللوحة متعددة الجينات الجين SMN1، الجين SMN2 وجينات أخرى مرتبطة بأمراض أخرى في التشخيص التفريقي لـ SMA (أمراض لها أعراض مماثلة). في حوالي 100% من حالات SMA، يتطور المرض بسبب متغير جيني في جين SMN1، حيث يمكن الكشف عن 95-98% من الحالات من خلال تحليل الحذف/التضاعف الموجه لهذا الجين ويمكن الكشف عن 2-5% من الحالات من خلال فحص تسلسل الجين.

العلاج الروتيني

في عام 2018، تم نشر توصيات مفصلة حول علاج مرضى SMA وخوارزمية علاج للرضع الذين تم تشخيصهم بواسطة فحص المواليد الجدد. لا يتوفر حالياً علاج للمرض، ولكن يتوفر خياران علاجان يستهدفان آلية المرض. أظهرت هذه العلاجات تأثيراً إيجابياً على تقدم المرض، ويبدو أنها تغير للأفضل مسار المرض الطبيعي، وخاصةً عند البدء في العلاج قبل ظهور أعراض المرض.

أول علاج معيّن لمسار المرض قد تمت المصادقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) هو نوزينيرسين (Nusinersen)، المعروف بالعلامة التجارية المسجلة سبينرازا (Spinraza)، وهو مناسب لجميع أنواع المرض الفرعية. لا يعالج هذا الدواء بشكل مباشر الخلل الموجود لدى المرضى في جين SMN1، بل يعمل على زيادة مستويات البروتينات الوظيفية التي تنتج من الجين SMN2. يعتمد هذا الدواء على متعدد نيوكليوتيدات معاكس (antisense)

(oligonucleotides)، وهو عبارة عن أجزاء قصيرة من الحمض النووي الريبوزي (RNA) ترتبط بمنطقة تحكم قريبة بعد الإكسون 7 في جزيئات ما قبل الحمض النووي الريبوزي (الحمض النووي الريبوزي قبل التوصيل) لبروتين SMN2. يشجع الدواء التعبير عن الإكسون 7 في جزيئات الحمض النووي الريبوزي الرسول الناضجة (بعد عملية التوصيل)، وكذلك التعبير عن جين SMN2 بأكمله في الخلية، وبالتالي يزيد من مستويات بروتين SMN بطوله الكامل لدى المرضى.

يتم تناول الدواء نوزينيرسين في البداية بأربع جرعات تحميل (loading doses) تعطى كحقنة داخل القرب (Intrathecal). كل جرعة هي 12 مليجرام، وتعطى الجرعات الثلاث الأولى بفواصل 14 يومًا، بينما تعطى الجرعة الرابعة 30 يومًا بعد الجرعة الثالثة. وبعد ذلك، يشمل العلاج الجاري جرعة من الدواء كل 4 أشهر.

إن النهج الأكثر مباشرة لعلاج المرض وزيادة مستويات بروتين SMN هو المعالجة الجينية التي تهدف إلى إدخال جين سليم إلى الخلايا العصبية الحركية لدى المرضى. أوناسيمونجين أيبيارفوفيك (-Onasemnogene abeparvovec xioi) المعروف بالعلامة التجارية المسجلة زولجنسما (Zolgensma)، هو علاج من هذا النوع تمت المصادقة عليه في الولايات المتحدة ودول أخرى. الدواء مخصص للمرضى الأصغر من عامين ويعانون من SMA1 (يظهر المرض قبل سن 6 أشهر).

يعتمد هذا الدواء على استخدام فيروس من النوع AAV من أجل إدخال نسخة سليمة من الجين SMN1 إلى الخلايا العصبية الحركية. تشكل الجينات التي يتم إدخالها للمريض بديلاً للجينات المختلة وقد أظهرت الدراسات أنها تؤدي إلى ارتفاع كبير في مستويات بروتين الـ SMN. يعطى الدواء بحقنة داخل الوريد لمرة واحدة.

يتأثر القرار بشأن موعد بدء العلاج الموجه بحالة المريض الوراثية ووجود أعراض المرض. بعد تأكيد التشخيص بواسطة فحص جيني لـ SMN1، هناك ثلاثة خيارات للعلاج. يوصى بالعلاج الموجه لجميع المرضى الذين لديهم تضاعفان أو ثلاثة في الجين SMN2، بغض النظر عما إذا ظهرت لديهم أعراض المرض. بالنسبة للمرضى الذين لديهم نسخة واحدة من الجين SMN2، فإن القرار بشأن تقديم العلاج الموجه يعود إلى الطبيب المعالج، مع أخذ شدة الأعراض في الاعتبار، والتي قد تظهر قبل الولادة أو عند الولادة. بالنسبة للمرضى الذين لديهم أربع نسخ أو أكثر من الجين SMN2، يمكن الامتناع عن العلاج الموجه حتى ظهور الأعراض، ولكن يجب مراقبة تطور الأعراض بحرص بمساعدة أخصائي الأعصاب والعضلات.

يرجع سبب هذه الاختلافات في تحديد خطة العلاج إلى الترابط بين عدد التضاعفات على الجين SMN2 وشدة المرض. لقد أظهرت دراسة أجريت عام 2018 على 2,834 حالة أن وجود أربعة تضاعفات أو أكثر على جين SMN2 لدى المريض يتنبأ بنسبة 88% بأن يكون قادرًا على المشي بشكل مستقل مع الرعاية الداعمة فقط (بدون علاج موجه للمرض). ووجدت الدراسة أيضًا أن وجود تضاعفين فقط يتنبأ باحتمال بنسبة 80% لتطور مرض شديد من النوع SMA1.

من أجل تقييم نطاق المرض واحتياجات الشخص الذي تم تشخيصه بـ SMA، يجب إحالته إلى عيادة متعددة التخصصات. بالإضافة إلى العلاجات التي تركز على آلية المرض، تتوفر علاجات تدعم مظاهر ومضاعفات

المرض. يعتمد احتمال تطور مضاعفات معينة لدى المريض، وكذلك شدتها، على النوع الفرعي للمرض وما إذا كان قد تلقى علاجًا موجهًا قبل ظهور الأعراض أم بعد ظهورها فقط. على أية حال، يجب أن يكون العلاج ملائمًا لحالة المريض الوظيفية الحالية (على سبيل المثال، إذا كان الطفل لا يجلس، يجلس أو يمشي) وليس فقط وفقًا لتصنيفه لأحد أنواع المرض الفرعية.

يتميز هذا المرض بخلل في وظيفة البصلة النخاعية، الناجم عن تضرر أعصاب الجمجمة السفلية ويسبب، من بين أمور أخرى، صعوبة في تناول الطعام وزيادة الوزن. يتم علاج هذه الحالة باستخدام أنبوب تغذية معدية (فغر المعدة - gastrostomy) وإعطاء المكملات الغذائية. حتى عمر 12 شهرًا، يحتاج معظم المرضى المصابين بـ SMA1 فغر المعدة. بالنسبة لمرضى SMA، يجب تحديد عتبة منخفضة لإجراء تقييم سريري للتغذية و/أو صور أشعة (radiography) لفحص البلع، عندما تكون هناك علامات أو أعراض سريرية لاضطراب البلع (dysphagia) - عسر البلع) أو عدم أداء البصلة النخاعية.

في حالات السمنة، يجب إجراء تقييمات غذائية مستمرة. تميز السمنة المرضى الذين لا يستطيعون المشي بمفردهم ويعانون من النوعين الفرعيين SMA2 و SMA3 للمرض. يتلقى مرضى SMA الذين يعانون من الارتجاع المعدي المريئي (reflux) العلاج القياسي لهذه الحالة. يتم علاج الخلل الوظيفي بالأمعاء (Bowel dysfunction) باستخدام ملينات البراز، أدوية منشطة للجهاز الهضمي (prokinetic - التي تزيد من حركة الجهاز الهضمي)، مستحضرات لامتصاص الماء التي تزيد من حجم الماء في البراز (osmotic agents)، أو المسهلات. يتم إعطاء هذه الأدوية حسب الحاجة للتعامل مع الإمساك.

تتوفر عدة خيارات علاجية للقصور أو الفشل التنفسي لدى المرضى. في بعض الأحيان، قد تكون الرعاية التلطيفية (palliative) وحدها و/أو بدون مساعدة تنفسية ممكنة اعتمادًا على تفضيلات أسرة المريض. يمكن استخدام تقنيات فتح مسار الهواء وتدبير الإفرازات، بما في ذلك جهاز النفخ الميكانيكي (mechanical in-exsufflator) مع شفط الإفرازات والعلاج الطبيعي للصدر، وخاصة أثناء المرض الحاد. يبدو أن استخدام mechanical in-exsufflator بالأطفال المصابين بأمراض عصبية عضلية، بما في ذلك SMA، يقلل من المضاعفات الرئوية.

التهوية غير الباضعة هي علاج آخر محتمل، مثلًا بواسطة جهاز BiPAP. يتضمن هذا الجهاز قناع تنفس يضعه المريض على فمه وأنفه بحيث يتدفق من خلاله الهواء بضغط إيجابي بدرجتين مختلفتين، ضغط أعلى بالشهيق وأقل بالزفير. يُستخدم هذا العلاج في حالات نقص التهوية (hypoventilation)، الذي يتمثل بانخفاض في تشبع (saturation) الأكسجين في الدم ويتم قياسه بواسطة مقياس التأكسج (oximeter)، أو انقطاع النفس الانسدادي أثناء النوم (obstructive sleep apnea). تبين أن العلاج يحسّن مؤشرات التنفس أثناء النوم لدى مرضى SMA1 و SMA2. بالإضافة إلى ذلك، قد يحسّن جهاز BiPAP تطور جدار الصدر والرئتين، وبالتالي يقلل من احتمال الإصابة بعدوى رئوية وبأمراض رئوية مصاحبة لـ SMA.

عند الضرورة، يمكن إجراء عملية لتقبة القصبة الهوائية (Tracheotomy)، وهي عملية تُجرى بشكل أساسي للمرضى الذين يحتاجون تنفسًا طويل الأمد وبالتالي يحتاجون فيما بعد تهوية ميكانيكية دائمة. يثير القرار المتعلق باستخدام التهوية الباضعة للأطفال المصابين بحالات خطيرة أسئلة أخلاقية يجب مناقشتها.

كما يعاني مرضى SMA من الجنف التقدمي (progressive) ويمكن تقديم العلاج القياسي بواسطة عملية جراحية يقوم بها جراح عظام. استخدام دعامة تقويمية للعمود الفقري متبع عندما يكون الجنف بزواوية تزيد عن 20 درجة قبل التدخل الجراحي. أحد الاعتبارات المهمة في جراحة العمود الفقري هو الحفاظ على إمكانية حقن علاجات مستقبلية للمرض في القناة الشوكية (intrathecal administration). في حالات الجنف الشديد، ينبغي النظر في إجراء عملية جراحية لزراعة جهاز معياري لتوسيع الأضلاع (VEPTR). ينبغي النظر في استخدام قضبان مغناطيسية يمكن إطلتها (MGR). بعد إدخال هذه القضبان، يمكن التحكم بها وتمديدتها من وقت لآخر عن بعد باستخدام معدات مغناطيسية خارجية، وبالتالي إتاحة معالجة تدريجية للعييب في العمود الفقري (gradual distractions). يتم إجراء هذا العلاج في العيادات الخارجية وقد يقلل من الحاجة إلى تكرار العمليات الجراحية.

كما يجب النظر في إجراء عملية جراحية أيضًا في حالة خلع مفصل الورك المصحوب بالألم، ولكن لا يجوز إجراء عملية جراحية إذا كان الخلع بدون أعراض. عندما يعاني مرضى SMA في نفس الوقت من حمض أيزي بسبب مرض آخر، ينبغي التأكد من حصولهم على رعاية داعمة تشمل إعطاء السوائل والجلوكوز عبر الوريد في مرحلة مبكرة.

من المهم التأكد من حصول المريض وأسرته على الدعم، والذي يتضمن مشاركة الأخصائيين الاجتماعيين الذين سيربطون الأسرة بالموارد، خيارات الاستراحة والدعم اللازم لرعاية المريض. يتضمن علاج المرض إدارة برنامج مركب يتضمن لقاءات مع أخصائيين من مجالات مختلفة، معدات، أدوية وتزويدها. من المهم التأكد من حصول الأسرة على المساعدة في ذلك. ينبغي تقييم الحاجة إلى الرعاية التلطيفية و/أو الرعاية المنزلية بشكل مستمر.

الخطورة الجينية لأفراد الأسرة

ينتقل المرض بوراثة صبغيه جسدية متنحية، وبالتالي يمرض الشخص فقط إذا كان يحمل متغيرات جينية مسببة للمرض في نسختي الجين SMN1. حوالي 98% من آباء الأطفال المصابين بـ SMA يحملون نسخة واحدة من المتغير الجيني المسبب للمرض (متغايرو الزوجات). متغايرو الزوجات الذين يحملون المرض لا تظهر عليهم الأعراض وليسوا معرضين لخطر الإصابة بالمرض. حوالي 2% من الآباء لا يحملون المرض على الإطلاق وطفلهم مريض نتيجة لمتغير جيني قد ظهر لديه لأول مرة (دي نوفو). في معظم هذه الحالات، تكوّن المتغير الجيني الجديد أثناء الانقسام الانتصافي (Meiosis) للخلايا التناسلية لدى الأب، انتقل بعد الإخصاب إلى الابن وتسبب في المرض (على الرغم من أن الأب ليس حاملاً للمرض).

في معظم الحالات، يكون لكل واحد من أشقاء المريض احتمال بنسبة 25% ليكون سليمًا وغير حامل للمرض، واحتمال بنسبة 50% ليكون حاملاً متغاير الزوجات (نسخة واحدة من المتغير الجيني المسبب للمرض) بدون أعراض، واحتمال بنسبة 25% ليكون مريضًا. ومع ذلك، عندما يرث المريض متغيرًا جينيًا مسببًا للمرض واحدًا من أحد الوالدين بينما تشكل الآخر لأول مرة لديه (دي نوفو) بحيث لا يكون الوالد الآخر حاملاً على الإطلاق، يعتبر خطر تكرار المرض بين الأشقاء منخفضًا.

بالرغم من ذلك، هناك احتمال بأنه لم يتم الكشف عن المتغير الجيني المسبب للمرض لدى أحد والدي المريض نتيجة للفسيفاء الجينية (genetic mosaicism) في خلاياه الجنسية. في هذه الحالة، تنقسم الخلايا التي تتكون منها الحيوانات المنوية أو البويضات إلى مجموعتين أو أكثر مع تركيب وراثي مختلف، بحيث تحمل بعض المجموعات فقط

المتغير الجيني المسبب للمرض في جين SMN1. وفي هذه الحالة قد يكون خطر تكرار المرض بين الأشقاء أعلى منه بين عامة السكان.

لذلك، وحتى إذا تم الكشف عن المتغير الجيني المسبب للمرض لدى أحد والدي المريض فقط، يبقى الأشقاء معرضين للخطر. لكل واحد من أشقاء والدي المريض احتمال بنسبة 50% لأن يكون حاملًا للمرض أيضًا، وذلك عندما يكون الوالدان حاملين للمتغير الجيني المسبب للمرض بشكل متغاير الزيجوت.

يحمل أولاد مريض SMA المتغير الجيني المسبب للمرض بشكل متغاير الزيجوت (obligate heterozygotes) على الأقل. ينبغي أن يُعرض فحص حمل المرض على زوج/ة المريض/ة، إذا لم يكن لديهم تاريخ عائلي معروف للإصابة بـ SMA. كما يوصى بإجراء الاختبار للوالدين إذا كان هناك أكثر من طفل مريض واحد ولوالدي طفل هو الحالة الأولى في العائلة، عندما يتم تأكيد المرض بالفحص الجيني الجزيئي. يوصى أيضًا بإجراء اختبار حمل المرض لوالدي طفل يشتبه في إصابته بـ SMA ولم يتم تأكيد ذلك بالفحص الجيني الجزيئي.

المتغير الجيني المسبب للمرض الأكثر شيوعًا هو كما ذكرنا حذف الإكسون رقم 7 في جين SMN1. ومن أجل فحص ما إذا كان الشخص يحمل هذا المتغير الجيني، يتم فحص عدد جينات الجين الكامل الموجودة لدى الشخص (dosage analysis). لدى البشر 23 زوجًا من الكروموسومات، في الحالة الطبيعية هناك نسختان كاملتان من جين SMN1، نسخة واحدة على كل كروموسوم رقم 5. في حوالي 94% من آباء المرضى متماثلي الزيجوت لحذف الإكسون 7 (نسختان مختلفتان)، يكشف فحص حمل المرض عن نسخة كاملة واحدة من الجين لدى الوالد، وبالتالي يمكننا أن نفهم أنه حامل لنسخة مختلة واحدة.

ولكن في 6% من الحالات، سوف تظهر فحوص حمل المرض نتائجًا طبيعية لدى آباء هؤلاء المرضى. في 2% من الآباء، يعود سبب ذلك إلى ظهور حذف الإكسون 7 في إحدى نسخ الجين لأول مرة لدى الطفل المصاب (دي نوفو) ولم يكن موجودًا لدى أحد الوالدين (لا يكون حاملًا للمرض بالفعل). في 4% من الآباء، يكون سبب النتيجة الطبيعية هو أنه يوجد لدى الوالدين تكرار الجين SMN1 على نفس الكروموسوم رقم 5، بينما هناك نقص في الجين بالكروموسوم رقم 5 الآخر. هؤلاء الآباء حاملون لنقص الجين في أحد الكروموسومات 5 ويمكنهم نقل هذا النقص إلى أبنائهم، لكن dosage analysis لا ينجح بتمييزهم كحاملين للمرض (نتيجة سلبية كاذبة).

قد يوفر فحص أفراد آخرين بالأسرة معلومات إضافية في هذه الحالات. عادةً ما يكون لدى أحد والدي ذلك الوالد ثلاث نسخ كاملة من الجين (2 على أحد الكروموسومات 5 و1 على الآخر) بينما تكون لدى الوالد الآخر نسخة كاملة واحدة فقط ويكون الكروموسوم 5 الآخر مع نقص في الجين. كشفت دراسة نشرت في عام 2014 عن متغيرات جينية في تسلسل جين SMN1 محددة لحالات تضاعف الجين لدى اليهود الأشكناز ولا تكون موجودة عندما تكون هناك نسخة كاملة واحدة من الجين على الكروموسوم.

بمجرد تحديد المتغيرات الجينية مسببة المرض لدى الوالدين أو الكشف عن علاقة عائلية بمرضى، يمكن إجراء اختبارات قبل الولادة وكذلك تشخيص وراثي قبل تجذر الجنين، وهو تشخيص سلامة جينات الجنين في إجراء الإخصاب في المختبر.