

УДК 616.74-07-007.17

Thomas Sejersen, Activity leader for Standards of care in TREAT-NMD
Department of Woman and Child Health, Neuropediatric unit, Karolinska Institute
(Stockholm, Sweden)

STANDARDS OF DIAGNOSIS AND CARE FOR DMD AND SMA

thomas.sejersen@ki.se www.ki.se

There is presently a lack of common standards and formal guidelines for diagnosis and care of neuromuscular disorders (NMDs). Such guidelines are of importance because it is difficult for health professionals to acquire the necessary knowledge about all aspects of the diseases, and because families should be offered the most informed treatment and counselling no matter where they live.

Further, trials of new treatments for NMDs will not yield interpretable results if levels of diagnosis and care are not standardised. For this reason, a major task for the TREAT-NMD network of excellence for neuromuscular disorders (www.treat-nmd.eu) is to develop best practice guidelines for laboratory diagnosis of neuromuscular disorders, and to harmonise and develop standards of diagnosis and care.

A reference document for Standards of Care for Spinal Muscular Atrophy (SMA) has been produced in close collaboration with the International Standard of Care Committee

for SMA (ICC). A consensus report was published in *J Child Neurol* 2007;22:1027. User friendly versions of the article are available in several languages on the TREAT-NMD website (www.treat-nmd.eu/soc).

Work to develop a reference document for Standards of Care for DMD is being carried out in close collaboration with the Centre for Disease Control (CDC, Atlanta, USA) and this reference document will be published in a major international journal in 2009. Before this document is published, TREAT-NMD has been working to get existing information summarised and out into the public domain. A group of experts, primarily co-authors of existing DMD management guidelines, have produced a brief summary of standards of care recommendations for diagnosis and management of DMD (www.treat-nmd.eu/soc). It is now a TREAT-NMD aim to extend this work to limb-girdle muscular dystrophies and congenital muscular dystrophies, as well as to other NMDs.

Томас Сьорсен, руководитель направления стандартизации и оказания помощи в TREAT-NMD
Отделение женского и детского здоровья, невропедиатрический отдел, Каролинский институт (Стокгольм, Швеция)

Стандарты диагностики и оказания помощи больным, страдающим мышечной дистрофией Дюшенна и спинальной мышечной атрофией

В настоящее время существует мало простых стандартов и формальных директив, касающихся диагностики и оказания помощи больным с нейромышечными заболеваниями (НМЗ). Такие директивы являются важными, так как профессионалам в различных областях охраны здоровья сложно приобретать необходимые знания, касающиеся всех аспектов этих болезней, и потому, что семьям необходимо предложить оптимальное лечение и советы независимо от того, где они живут.

В дальнейшем испытания новых способов лечения нейромышечных заболеваний не будут правильно истолкованы, если уровень диагностики и оказания помощи останется не стандартизованным. По этой причине главным заданием для TREAT-NMD (сообщество оказания высококачественной помощи больным с нейромышечными заболеваниями) (www.treat-nmd.eu) является развитие лучших практических директив и стандартов лабораторной диагностики нейромышечных заболеваний, а также дальнейшее усовершенствование стандартов клинической диагностики и оказания помощи.

Базовый документ «Стандарты оказания помощи больным со спинальной мышечной атрофией» является результатом тесного сотрудничества с Международным комитетом стандартов

оказания помощи больным со спинальными мышечными атрофиями. Доклад по выработанному консенсусу был опубликован в *J Child Neurology* 2007; 22: 1027. Доступные для пользователей версии статьи на нескольких языках размещены на вебсайте TREAT-NMD (www.treat-nmd.eu/soc).

Работа по созданию Стандартов оказания помощи при прогрессирующих мышечных дистрофиях проводится в тесном сотрудничестве с Центром контроля за заболеваниями (Атланта, США) и документ будет опубликован в крупном международном журнале в 2009 году. До публикации этого документа TREAT-NMD продолжает работать, чтобы обобщить информацию, сделать выводы и выпустить их для широкой общественности. Группа экспертов — соавторы ранее вышедших стандартов ухода за больными с мышечной дистрофией Дюшенна подвели итог, обобщив различные рекомендации по оказанию помощи (www.treat-nmd.eu/soc). Сейчас целью TREAT-NMD является расширение этой работы на конечностно-поясную форму мышечных дистрофий и врожденную мышечную дистрофию, как и на другие нервно-мышечные заболевания.

thomas.sejersen@ki.se www.ki.se

УДК 616-009.5-073.756.8-001.8

Robert Carlier
Laboratoire de RMN AIM-CEA, Institut de Myologie (Paris)

WHOLE-BODY NMR IMAGING OF NEUROMUSCULAR DISORDERS

Diagnosis of inherited muscular disorders is complex due to the important genetic heterogeneity and to the presence of clinical overlap. Recent studies show that cartography of muscular involvement in inherited muscular disorders can sometimes be highly selective and a helpful diagnostic tool in certain neuromuscular disorders. This cartography is based on changes resulting from fat infiltration into muscular mass and decrease of muscular volume, quite variable from one muscular group to another, but also from one

muscle to another, even within the same functional group. Consequently, it seems that accurate identification of involved muscles provides useful information for comprehension of severity of the disease. Clinical appreciation of the involved muscles may not be as precise as medical imaging data. Electromyography (EMG), computed tomography (CT) or ultrasound (US) study muscles, but they are either too invasive, expose the patient to ionising radiation or are not sensitive enough to identify different muscles. Because of its

lack of side effects (especially ionising radiation exposure) and its good soft-tissue contrast resolution, MRI (Magnetic resonance imaging) has become the method of choice for muscular imaging. Muscular screening using sequential scanning techniques (conventional MR) allows the study of separate anatomic regions, but coil rearrangement and repositioning of the patient are necessary to explore different zones (for example arms and legs) and thus, in practice, the required time is too long to explore multiple regions at a given moment in a patient. This is particularly important for many patients with severe diseases with respiratory involvement.

We defined a protocol using a new commercially available MR application which scans the whole body in a relatively short time.

240 whole-body imaging studies were performed on a 1.5-Tesla Philips MRI system (Achieva Release 11, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) 200 patients with the moving rolling table technique using a quadrature detection body coil and on a 3T whole body magnet system (Siemens, Magnetom trio TIM, Erlangen, Germany). Using the TIM technology with multiple phased-array surface coil.

An intensive care physician supervised the examination in ventilated patients.

MR-safe ventilator and monitor (Servo 900 D Ventilator, Siemens, Forchheim, Germany, Maglife C Plus, Brucker-Schiller, Wissembourg, France) were used for patients with respiratory muscle insufficiency under assisted ventilation ($n = 37$).

After a single positioning, the exam was structured into 3 to seven steps extending from the head to the ankle while the patient glided through the magnet. For each step, frontal T1-weighted turbo-spin-echo and STIR sequences were obtained.

Then, the image data were automatically fused into one frontal image using the constructor's optional software, without need for manual realignment. Whole-body transverse T1-weighted turbo-spin-echo and T2-weighted single shot with fat saturation sequences were obtained by the same procedure.

The maximal 530 and 500 mm FOV (1.5T and 3T) were large enough to scan all patients even when overweight. To obtain this, patient's positioning had to be precise and upper limbs had to be placed closely alongside or above the body.

No para-magnetic contrast material was given. No cardiac or respiratory gating was performed. Multi breath hold option was added to sequences for thoracic steps in non ventilated patients with the capability to maintain apnea. The mean in-room time (time between the subject's entrance into the MRI room for positioning and the subject's departure) was 48 minutes.

It has been previously reported that T1-weighted sequences seem to be suitable for assessing inherited muscle diseases because they are sensitive for detecting both muscle atrophy and increased signal related to fat. We included STIR and T2 fat saturation sequences in the proposed protocol since they are useful because they show focal oedema and/or inflammation in muscles and may help in the differential diagnosis with inflammatory myopathies.

The muscular distribution of abnormal signal intensity and the involvement of all muscles were assessed and graded from 1 to 4 according to the classification proposed by Eugenio Mercuri.

Muscle analysis was conducted in 90 muscles or muscular compartments. Eight anatomical regions were then determined: Face, neck, shoulder girdle, arms and forearms, upper and lower trunk, pelvic girdle, thighs and legs.

For each patient subtype a median value of MRI T1 W images scoring was calculated for every muscular group.

We found that involvement in the majority of muscles was more easily appreciated on transverse images. Whole examination of each muscle easily detects slight alterations of muscles which may affect only part of the muscle corpus and is of value compared to sequential MRI examinations. However several muscles, such as temporal, intercostals, sternocleidomastoid, trapezius and the psoas muscles were better assessed on frontal images. Global frontal analysis also appreciates fatty infiltration of a muscle and provides a more accurate score. Fatty replacement is not always homogeneous from proximal to distal part of the muscle. This fact is well demonstrated in long muscles like vastus or ischiatic muscles.

Conclusion: Whole-body muscular MRI is a safe, fast and feasible technique which provides a complete muscle cartography in patients with inherited muscular disorders. It yields more information than sequential MRI. It may therefore have a better diagnostic impact for the appreciation of the severity of the muscle involvement and the progression of the disease.

Роберт Карлье

Институт Миологии (Париж, Франция)

ЯМР-визуализация всего тела при нейромышечных заболеваниях

Диагностика наследственных миопатий является сложной проблемой в связи с доминированием генетической гетерогенности над специфичностью клинической симптоматики. Однако последние исследования показывают, что «картография» вовлечения мышц при наследственных миопатиях всё же бывает очень специфичной и полезной для диагностики. Подобная картография обусловлена различной степенью инфильтрации и уменьшением массы различных групп мышц, кроме того эти показатели могут быть переменными даже для отдельных мышц в пределах одной функциональной группы. Следовательно, точная идентификация мышц, вовлеченных в патологический процесс, представляет важную информацию о тяжести болезни. Клиническая оценка не даёт такой точности как методы визуализации. Электромиография (ЭМГ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковые методы (УЗИ) являются либо недостаточно чувствительными, либо слишком «инвазивными» или потенциально опасными (ионизирующее облучение при КТ) для оценки состояния мышц. В связи с отсутствием побочного действия (ионизирующего облучения), хорошим разрешением и контрастированием мягких тканей МРТ

становится методом выбора для мышечной визуализации.

Однако использование общепринятых методик не позволяет исследовать несколько анатомических областей без перемещения больного и перенастроек солениода (например, рук и ног), что на практике требует большого количества времени, но является жизненно необходимым для многих тяжелых больных, особенно с вовлечением дыхательной системы.

Нами определен протокол, использующий новую коммерчески доступную аппаратную базу для МР исследований, позволяющий выполнять сканирование всего тела за относительно короткое время.

Нами было выполнено 240 сканирований всего тела с использованием 1,5Тл МРТ производства Philips (Achieva Release 11, Philips Medical Systems, Eindhoven, Голландия) 200 больных с подвижным столом и методики квадратурной детекции цельным солениодом, а также 3Тл системы для всего тела (Siemens, Magnetom trio TIM, Erlangen, Германия) на основе TIM-технологии с поверхностным многофазным солениодом.

Исследование больных, находящихся на вентиляции, проводилось в присутствии реаниматолога. У 37 больных с недо-

статочністю дихательних м'язів застосовувалися адаптовані для МР-досліджень пристрої для ІВЛ (Servo 900 D Ventilator, Siemens, Forchheim, Німеччина) і монітор (Maglife C Plus, Brucker-Schiller, Wissembourg, Франція).

Після первинної укладки за час руху хворого від голови до голени дослідження включає 3–7 стадій. Для кожної стадії отримували фронтальну Т1-важесну турбо-спин-ехо і STIR послідовності. Далі отримані дані автоматично (без вирівнювання оператором) зливалися в одне зображення за допомогою додаткового програмного забезпечення постачальника. Т1-важесна турбо-спин-ехо і Т2-важесна одномоментна послідовність з насиченням жирової тканини отримувалися для всього тіла з допомогою такої ж процедури.

Максимальне вікно фокусування (FOV) 530 і 500 мм (при 1.5Тл і 3Тл) є достатньо великим для сканування будь-якого хворого, в т. ч. і з надлишковою масою тіла. Для досягнення таких показників більшої повинна бути правильно розташована, а руки повинні бути укладені щільно вздовж туловища або на ній.

В дослідженні не використовувалися контрастні речовини і фільтрація серцевих і дихательних артефактів. У хворих, здатних затримувати дихання, на етапі проходження грудної клітки використовували послідовність, що включає методіку багаторазової затримки дихання. Таким чином, середнє час дослідження (від моменту входу в приміщення до виходу з нього) становило 48 хвилин.

Раніше вже було показано, що Т1-важесні послідовності можуть бути корисними для клініки спадкових міопатій завдяки їх чутливості як до м'язової атрофії, так і до посилення сигналу, пов'язаного з жировою ін-

фільтрацією. Ми додали STIR і Т2 насичуючі жирову тканину послідовності, оскільки вони інформативні в відношенні локального набряку і/або запалення в м'язах і дозволяють диференціювати запальні міопатії. Розподіл інтенсивності патологічного сигналу і залучення різних м'язів класифікувалося за шкалою від 1 до 4 (за E. Mercuri). Аналіз виконувався для 90 м'язів або м'язових груп, виділялося 8 анатомічних областей: лице, шия, плечовий пояс, руки (до ліктя), верхня і нижня половина туловища, тазовий пояс, бедро і гомілка. Для кожної підгрупи хворих і м'язової групи визначалася медіана значень Т1-сигналу. Ми виявили, що стан більшості м'язів легше оцінити за поперечними зображеннями. Повне дослідження кожного м'яза легко виявляє найменші зміни, яким може піддаватися тільки частина м'яза, і має переваги в порівнянні з вибірковою МРТ. Однак, деякі м'язи, такі як височна, міжреберні, грудно-ключичнососудиста, трапецієвидна краще оцінюються на фронтальних зрізах. Повна оцінка фронтальних зрізів дає додаткову оцінку жирової інфільтрації і дозволяє уточнити загальний показник стану м'язів. Було встановлено, що жирове заміщення не завжди однорідно протягом від проксимальних до дистальних відділів м'яза. Особливо показові в цьому відношенні довгі м'язи типу широкої і сідальної.

МРТ всього тіла є безпечною, швидкою і доступною методикою, що забезпечує повне картографування м'язів у хворих з спадковими міопатіями. Така МРТ дає більше інформації, ніж вибіркова і, відповідно, може мати більше значення для оцінки тяжкості залучення м'язів і прогресування захворювання.

УДК 616.74-007.17

Volker Straub, prof.

Institute of Human Genetics, Newcastle University (Newcastle upon Tyne, UK)

THE LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES — AN OVERVIEW

Fifteen years ago the first disease-causing mutation in a form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy was reported. The limb-girdle muscular dystrophies are a group of disorders which were historically grouped together because of the shared clinical feature of predominant involvement of the «limb-girdle» (pelvic and shoulder) musculature. This clinical finding is not unique to the disorders within the "LGMD" classification, and conversely, the LGMD classification also contains genetically defined disorders where there is a broad heterogeneity of presentation and muscle involvement. The molecular basis of the diseases is also highly heterogeneous. The process of gene identification in LGMD has involved a combination of linkage and candidate gene analysis, resulting in a gene and protein based classification that includes at least 4 known genes causing an autosomal dominant disease (LGMD1) and at least 14 known genes causing an autosomal recessive condition (LGMD2). The genes and proteins causing the diseases in these groups

show a huge range of localisation across the muscle fibre, from sarcolemma to nuclear envelope, with functions ranging from structural to enzymatic.

The generation of mouse models helped to improve our understanding of the pathogenesis of the diseases and also served to study therapeutic possibilities. All of the LGMDs are rare conditions, which is one of the reasons why there have only been very few controlled clinical trials. Other reasons include insufficient natural history data and the lack of standardized assessment criteria and validated outcome measures.

Therapeutic possibilities are currently mainly restricted to symptomatic treatment and the treatment of disease complications. New efforts in translational research on the other hand and the development of molecular therapeutic approaches suggest that more promising clinical trials will be carried out in LGMD in the coming years.

volker.straub@ncl.ac.uk www.ncl.ac.uk/ihg

Волкер Штрауб, проф.

Інститут генетики людини, Університет Ньюкастла (Ньюкастл, Великобританія)

Конечностно-поясні м'язові дистрофії (огляд)

Со часу відкриття першої аутосомно-рецесивної мутації, являючої етіологічною причиною конечностно-поясної м'язової дистрофії (КПМД), до нинішнього часу минуло 15 років. КПМД є групою захворювань, які історично об'єднані спільною клінічною симптоматикою залучення конечностно-поясної (плечі і таз) групи м'язів. Упомянута клінічна симптоматика не є унікальною для групи захворювань, що належать до КПМД, і навпаки,

в групу входять захворювання з визначеною/однаковою мутацією, але широким спектром проявів і залучення м'язів. Молекулярна основа КПМД також є дуже гетерогенною. В процесі ідентифікації патологічних генів використовується комбінація линк-аналізу і аналізу генів-кандидатів, в результаті чого створюється класифікація, в основі якої лежить патологічний ген і змінений білок. На сьогодні така класифікація включає 4 відомих аутосомно-домінантних