

L'Atrofia Muscolare Spinale

L'Atrofia Muscolare Spinale o SMA, acronimo dei termini inglesi Spinal Muscular Atrophy, è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla specifica perdita dei motoneuroni inferiori i cui soma risiedono nelle corna anteriori del midollo spinale (contrariamente a quanto accade nell'atrofia laterale amiotrofica (ALS) che invece vede coinvolti i motoneuroni superiori ed inferiori).

La SMA è la causa principale di morte infantile e affligge da 1:6000 a 1:10000 nati vivi. La sua forma più severa causa molto spesso la morte nei primi due anni di vita. Circa un individuo su 40 è portatore sano (eterozigote per questa patologia).

L'inizio della patologia e l'età della morte sono tutt'ora, sebbene ciò sia materia di discussione, utilizzati come criteri per sottotipizzare la SMA anche se va detto che circa il 25% dei pazienti eludono una precisa classificazione:

1. Malattia di Werdnig-Hoffmann (SMA I)
2. SMA Intermedia (SMA II)
3. SMA lieve, o Malattia di Kugelberg-Welander (SMA III)
4. Forma Adulta (SMA IV)

SMA I

Nel 1891 Guido Werdnig descrisse per la prima volta l'atrofia muscolare spinale in due neonati (fratelli); a questo duplice caso clinico si aggiunsero tra il 1893 al 1900 altri 7 casi descritti da Johan Hoffmann. Benché l'eponimo Werdnig-Hoffmann venga attualmente affiancato alla SMA I, la patologia più severa, in realtà questi 9 casi erano di gravità intermedia ovvero di tipo II. La prima descrizione di un caso di SMA I fu fatta da Sylvestre nel 1899 e da Beevor nel 1903 (1). La malattia di Werdnig-Hoffmann che raccoglie circa il 50% dei pazienti è sicuramente la forma più severa di SMA, il suo decorso inizia prima del 6° mese di vita con una prognosi infausta di circa due anni. I bambini che ne sono affetti hanno una profonda ipotonia, una paralisi flaccida simmetrica, non hanno il controllo del movimento della testa, non sono capaci di stare seduti senza un adeguato supporto e in molti casi presentano una fascicolarizzazione della lingua (2). Inoltre l'esiguità dei muscoli diaframmatici e la debolezza dei muscoli intercostali determinano una respirazione parossistica (3).

Alcuni autori suddividono la SMA I in due sottoclassi:

- la prima più severa che insorge prima del 3° mese di vita e addirittura può essere individuata durante il periodo gestazionale. Coloro che ne sono affetti non sono capaci di sostenere il peso del loro capo (talvolta è denominata SMA 0 (4));
- la seconda che insorge tra il 3° ed il 6° mese di vita.

Negli ultimi anni un maggior supporto polmonare e nutrizionale sono stati incorporati nella pratica clinica e questo ha contribuito ad allungare la sopravvivenza dei bambini SMA (specialmente gli SMA I che hanno anche problemi di deglutizione e di digestione) (5). A causa dei comuni problemi polmonari la tracheotomia può risultare un'opzione nei pazienti con patologia più severa. L'immunizzazione influenzale e la profilassi per le infezioni dell'apparato respiratorio superiore sono raccomandate (6).

I problemi intestinali sono relativamente comuni in questi pazienti: costipazione, svuotamento gastrico rallentato, reflusso gastroesofageo che può portare a pneumonia. L'intervento medico consiste nella neutralizzazione e nell'inibizione della produzione dei succhi gastrici nonché nella promozione della motilità intestinale. A causa

del cospicuo ammontare di energie per la respirazione i pazienti SMA I sono a rischio di iponutrizione (6).

SMA II

Il tipo II di atrofia muscolare spinale è una forma intermedia della patologia che insorge generalmente tra il 7° ed il 18° mese di vita. I pazienti che ne sono affetti possono mantenere la posizione seduta in maniera autonoma e possono stare in piedi se assistiti ma non sono in grado di camminare. Come per i pazienti SMA I la rimozione delle secrezioni nella trachea e la tosse sono di difficile attuazione a causa della limitata funzione bulbare. Anche per i pazienti SMA II la prevenzione delle patologie dell'apparato respiratorio superiore è consigliata (6). L'insufficienza respiratoria è la principale causa di morte per questi pazienti (3).

I problemi intestinali sono relativamente comuni anche nei pazienti SMA II, in particolare costipazione, svuotamento gastrico rallentato, reflusso gastroesofageo e connessa pneumonia. Anche qui l'intervento medico consiste nella neutralizzazione e nell'inibizione della produzione dei succhi gastrici; inoltre viene promossa la motilità intestinale. Contrariamente a quello che accade nei pazienti SMA I i soggetti SMA II sono a rischio di ipernutrizione e quindi di aumento di peso (6).

Questi bambini sono ad alto rischio di scoliosi e necessitano quindi un monitoraggio periodico frequente delle condizioni della loro colonna vertebrale (6). La scoliosi è un evento veramente frequente ed i pazienti richiedono un intervento ortottico o chirurgico. L'aspettativa di vita di questi pazienti è molto variabile (10 ed i 40 anni) (7); va comunque detto che, grazie al sempre più massiccio uso di supporti ventilatori ed alla conseguente riduzione di complicazioni dovute alle malattie stagionali, l'aspettativa di vita è nettamente aumentata (non bisogna inoltre dimenticare che il calcolo dell'aspettativa di vita è compiuto su tutta la popolazione mondiale, e certamente l'aspettativa di vita di un paziente SMA II che vive nel terzo mondo è inferiore a quella di uno che vive in Europa, Nord America o Giappone).

SMA III

La forma giovanile più lieve di atrofia muscolare spinale è stata descritta per la prima volta intorno al 1955 da Wohlfart, Fez, e Eliasson e successivamente in maggior dettaglio da Kugelberg e Welander da cui prende il nome. Questa forma di Atrofia Muscolare Spinale giovanile o appunto malattia di Kugelberg-Welander ha una sintomatologia molto variabile e viene attualmente divisa in IIIa e IIIb esclusivamente in base all'età di insorgenza. La IIIa insorge tra i 18 e i 36 mesi: il paziente può stare in piedi da solo e si presuppone che abbia dalle 3 alle 4 copie di SMN2. La IIIb insorge dopo i 3 anni di età, i pazienti possono stare in piedi da soli e si ritiene possiedano 4 copie di SMN2 (4); alcuni pazienti possono sviluppare scoliosi (3). Oltre all'età di insorgenza un'altra differenza tra le due forme sta nell'abilità dei pazienti di camminare. Come già accennato i pazienti SMA III presentano una grande variabilità nelle loro capacità motorie, comunque alcuni pazienti SMA IIIa più fortunati camminano fino ai 20 anni di età mentre i IIIb possono talvolta camminare per la loro intera vita (7). La notevole variabilità è dovuta a fattori individuali ovvero al peso corporeo (pazienti sovrappeso hanno maggiori difficoltà), e inoltre l'allenamento è sicuramente un elemento che prolunga le capacità locomotorie. Problemi di tosse, deglutizione o ipoventilazione notturna sono meno comuni che in altre forme di SMA ed inoltre la loro aspettativa di vita è pressoché identica a quella del resto della popolazione (7).

SMA IV

Questa è la forma adulta dell'atrofia muscolare spinale. L'insorgenza è dopo il 5° anno di età (8).

I primi sintomi si sviluppano nella seconda e terza decade di vita. I pazienti possono camminare in età adulta. È ancora oggetto di discussione l'origine genetica della SMA IV. In alcuni lavori viene mostrato che i pazienti hanno una delezione nel gene SMN1 (vedi paragrafo successivo) (9), altri lavori invece indicano un'estrema eterogeneità genetica della patologia (10, 11) anche se attualmente si è propensi a ritenere che ci possano essere dei fenomeni di conversione genica tra il gene SMN2 ed il gene SMN1 mutato (12) che porta il paziente ad avere un numero elevato di copie di SMN2 e quindi a far sì che la malattia sia più lieve.

SMARD

L'acronimo sta per Spinal Muscular Atrophy with respiratory disease ovvero atrofia muscolare spinale con patologia respiratoria. La patologia fu per la prima volta descritta nel 1970 in un paziente SMA I con una grave compromissione respiratoria dovuta alla paralisi del diaframma (13). 45 casi simili sono stati diagnosticati nel

2005. Questa variante è noto ormai essere distinta da un punto di vista genetico dalla SMA, ed il gene coinvolto è IGHMBP2 (che codifica per una proteina legante la immunoglobulina mu) e localizzato nel cromosoma 11q13. La patologia non è ancora stata adeguatamente descritta in letteratura e nei libri di testo pediatrici.

A cura di:

dott. Daniele Bottai
Università degli studi di Milano
Professore aggregato
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria
Ospedale San Paolo via A. di Rudini 20142
Milano, Italia
Tel 0039-02-503 23286
Fax 0039-02-503 23033
E-mail: daniele.bottai@unimi.it

Referenze

1. Kolb SJ, Kissel JT. (2011) Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 68: 979-984.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21482919
2. Iannaccone ST, Browne RH, Samaha FJ, Buncher CR. (1993) Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. DCN/SMA Group. *Pediatr Neurol* 9: 187-193.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8352849
3. Lunn MR, Wang CH. (2008) Spinal muscular atrophy. *Lancet* 371: 2120-2133.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18572081
4. Swoboda KJ. (2011) Of SMN in mice and men: a therapeutic opportunity. *J Clin Invest* 121: 2978-2981.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21785213
5. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. (2007) The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 69: 1931-1936.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17998484
6. Oskoui M, Kaufmann P. (2008) Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics* 5: 499-506.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19019300
7. Baioni MT, Ambiel CR. (2010) Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)* 86: 261-270.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20711542
8. Russman BS. (2007) Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 22: 946-951.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17761648
9. Brahe C, Zappata S, Bertini E. (1995) Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) III confirmed by deletion analysis of the survival motor neuron gene. *Am J Med Genet* 59: 101-102.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8849000
10. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, Wirth B. (1995) Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 346: 1162.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7475624

11. Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, et al. (2003) High incidence of SMN1 gene deletion in Moroccan adult-onset spinal muscular atrophy patients. *J Neurol* 250: 1209-1213.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14586604
12. Mazzei R, Gambardella A, Conforti FL, et al. (2004) Gene conversion events in adult-onset spinal muscular atrophy. *Acta Neurol Scand* 109: 151-154.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14705979
13. Mellins RB, Hays AP, Gold AP, Berdon WE, Bowdler JD. (1974) Respiratory distress as the initial manifestation of Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatrics* 53: 33-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4809192