

1^A GIORNATA SPEZZINA SULLE MALATTIE RARE
La Spezia, Sabato 17 NOVEMBRE 2012

La diagnosi e la gestione delle SMA

Marina Pedemonte

U.O. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Responsabile Prof. C. Minetti

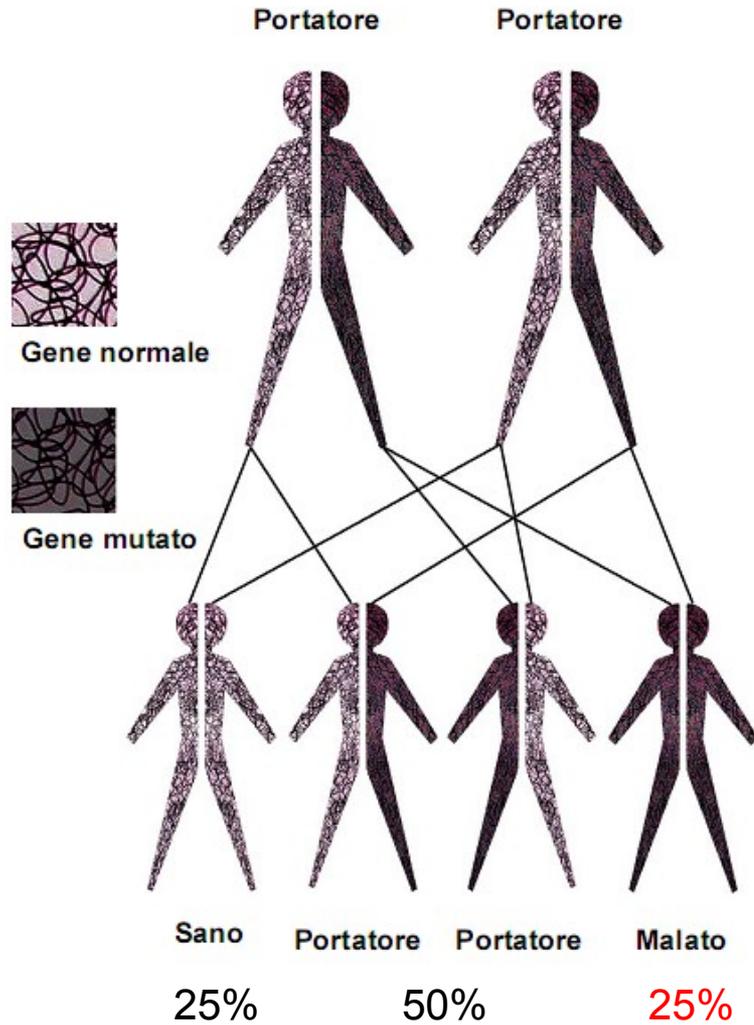
Istituto G. Gaslini - Genova



SMA = SPINAL MMUSCULAR ATROPHY o ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

- Seconda più comune malattia letale recessiva dopo la Fibrosi Cistica
- Nella sua forma più grave è la prima causa genetica di decesso nell'età infantile
- Incidenza: ~ 6000-7000 nati vivi
- Frequenza portatori: ~ 1 su 36
- Ereditarietà di tipo autosomico recessivo

•Ereditarietà di tipo autosomico recessivo



il gene responsabile di tutte le forme di SMA è stato localizzato sul cromosoma 5, in posizione q13 [**SMN1** (survival of motor neuron 1)]



Nella stessa regione del cromosoma 5, si trova una copia altamente omologa del gene *SMN1*, in posizione centromerica, indicata come *SMN2*



I geni SMN sono costituiti da 9 esoni

SMN1 ed *SMN2* differiscono soltanto per alcune sostituzioni nucleotidiche, una sola delle quali si trova nella regione codificante e non determina variazioni della sequenza proteica

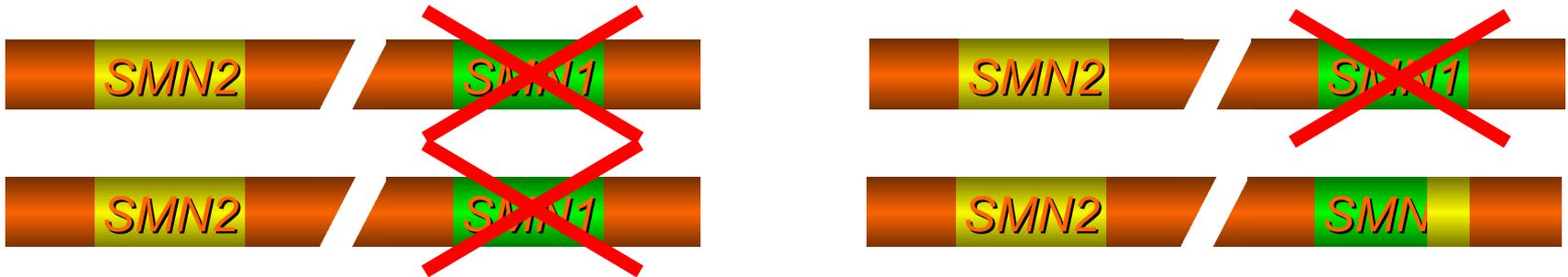
Codificano per una proteina (SMN) ubiquitaria del peso molecolare di 38kDa

La funzione della proteina non è ancora del tutto definita

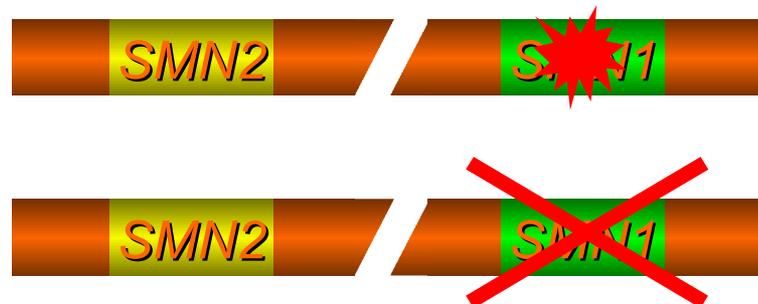
La proteina è comunque coinvolta nel metabolismo degli mRNA e nel trasporto assonale nei motoneuroni

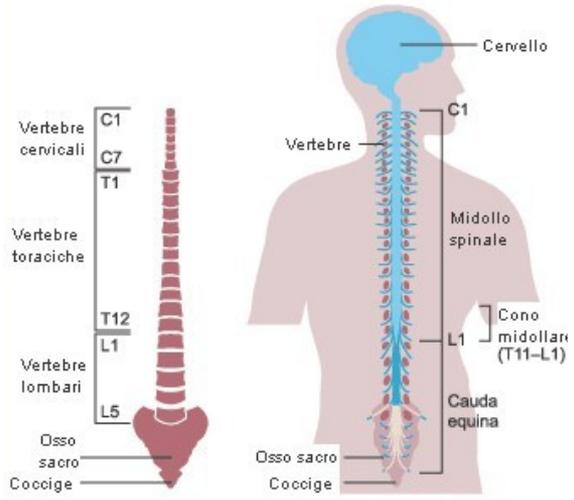
✓ Nel 97-98% dei pazienti si riscontra l'assenza omozigote del gene *SMN1* che può essere dovuta a meccanismi diversi:

✓ 95% dei casi: delezione o conversione genica *SMN1*→*SMN2*

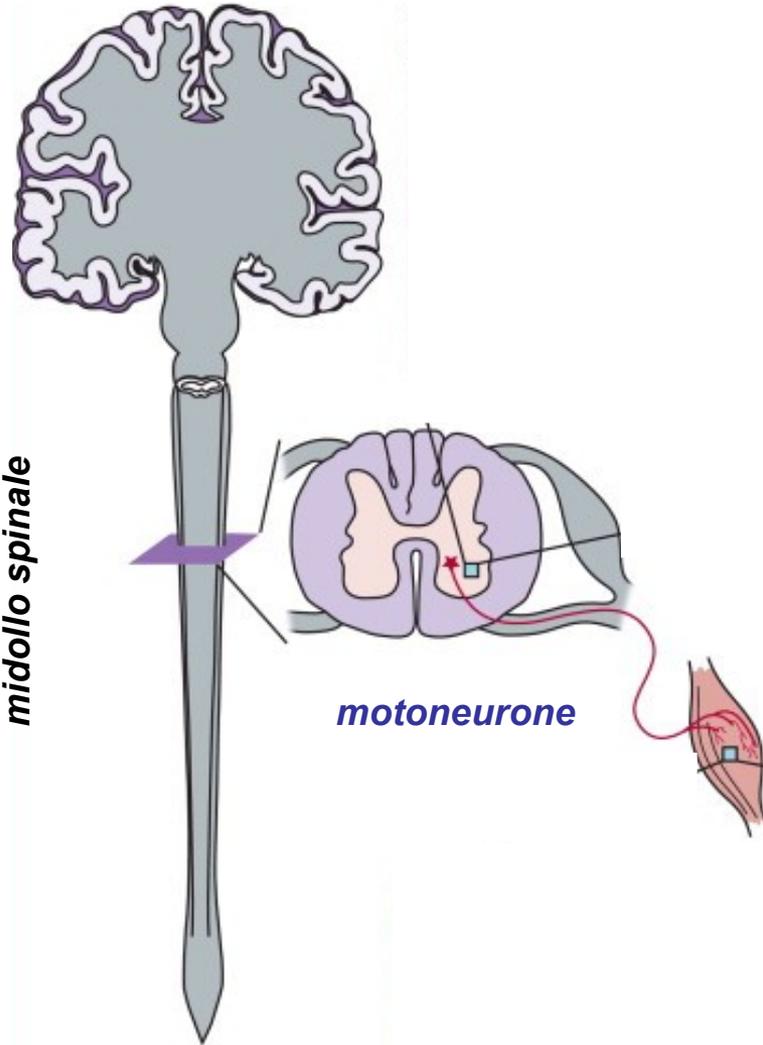


✓ 2-3% dei casi: mutazioni puntiformi di un allele *SMN1*



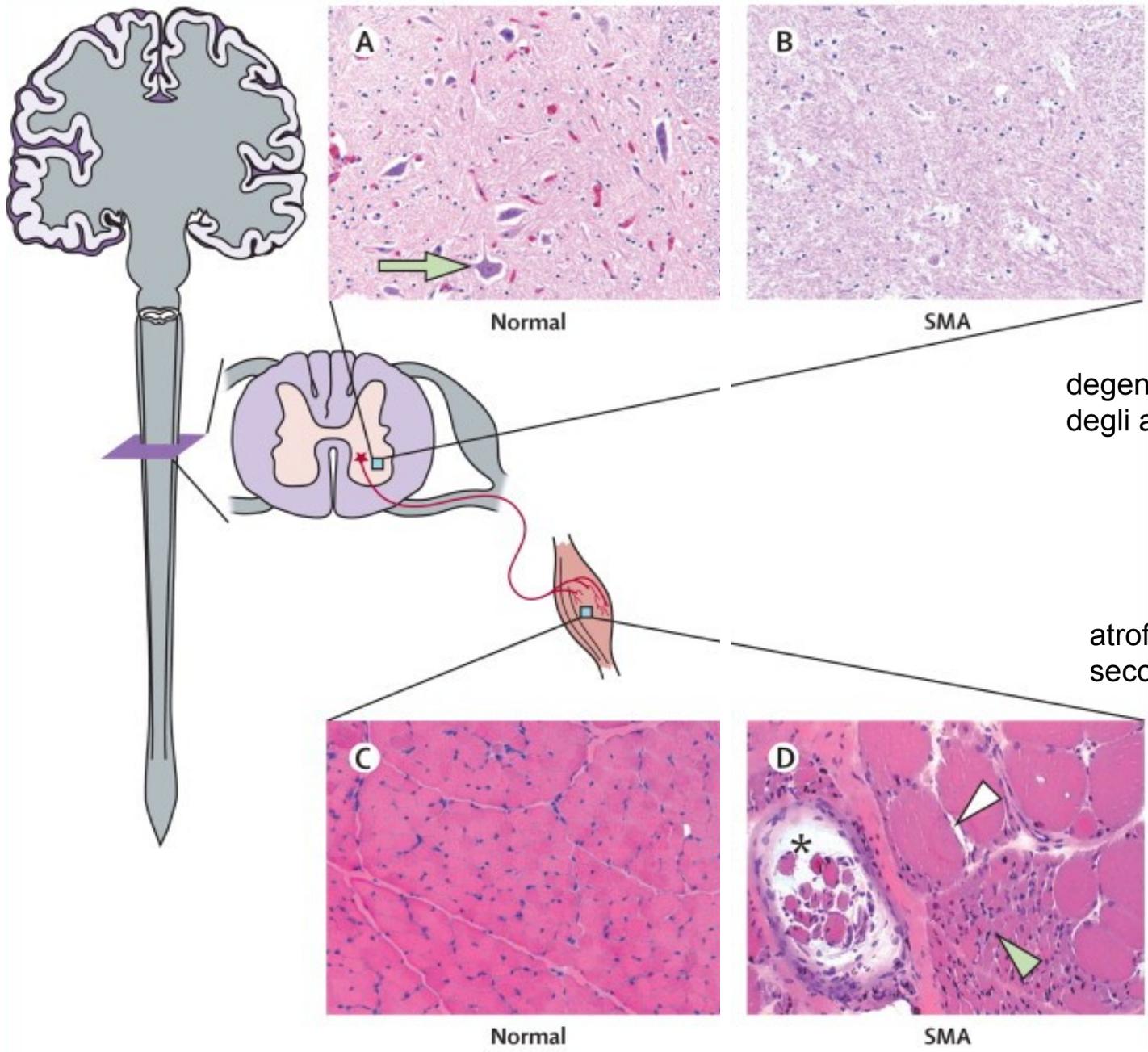


midollo spinale



motoneurone

fibra muscolare

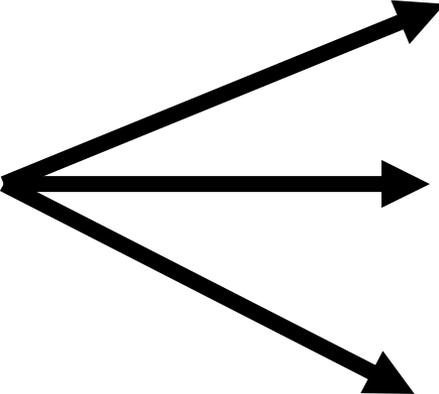


un gene responsabile



differenti forme cliniche

un gene responsable

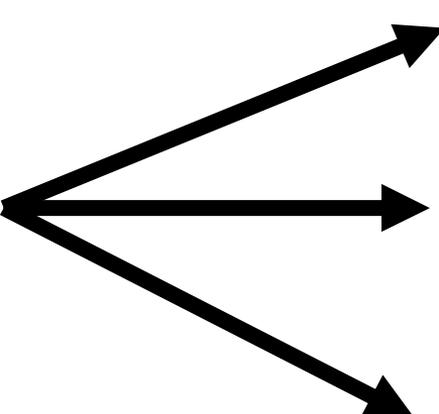


non-sitters

sitters

walkers

un gene responsable



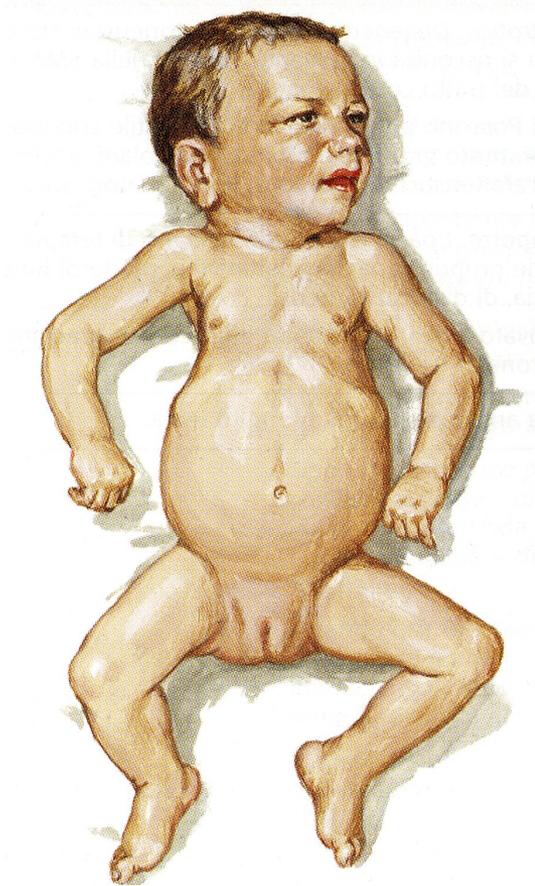
TIPO I (Werdnig-Hoffman)

TIPO II

TIPO III (Kugelberg-Welander)

TIPO I (Werdnig-Hoffman)

- Ipotonia ed ipostenia simmetrica prossimale



posizione "a rana"

torace "a campana"

posizione "a boccale"

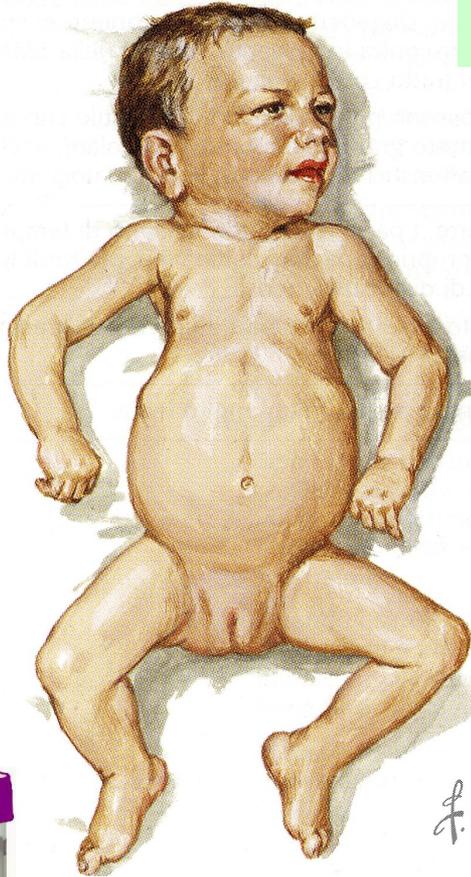
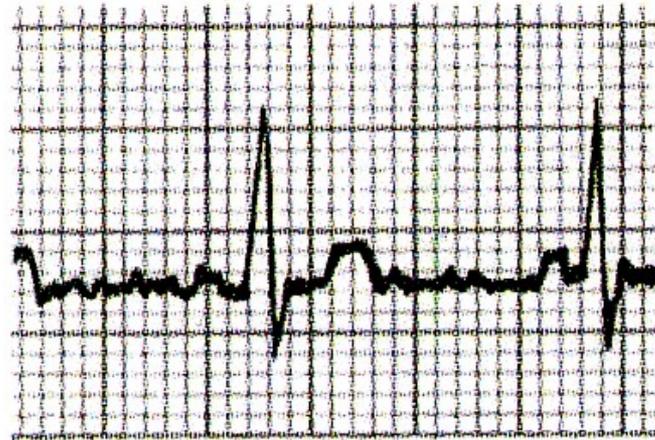
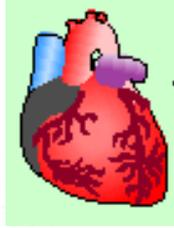
tremori fini

- Ipo-areflessia rotulea ed achillea



fascicolazioni

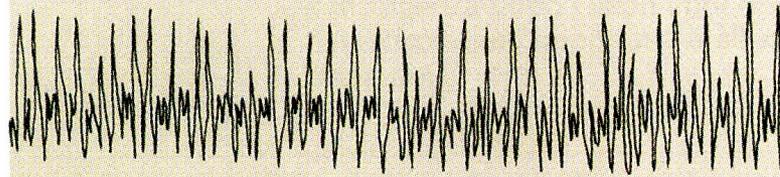
ECG



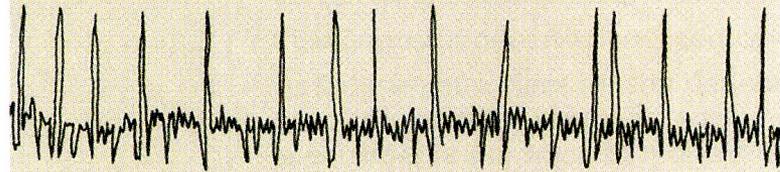
EMG



Elettromiografia (unità motorie durante una contrazione attiva)



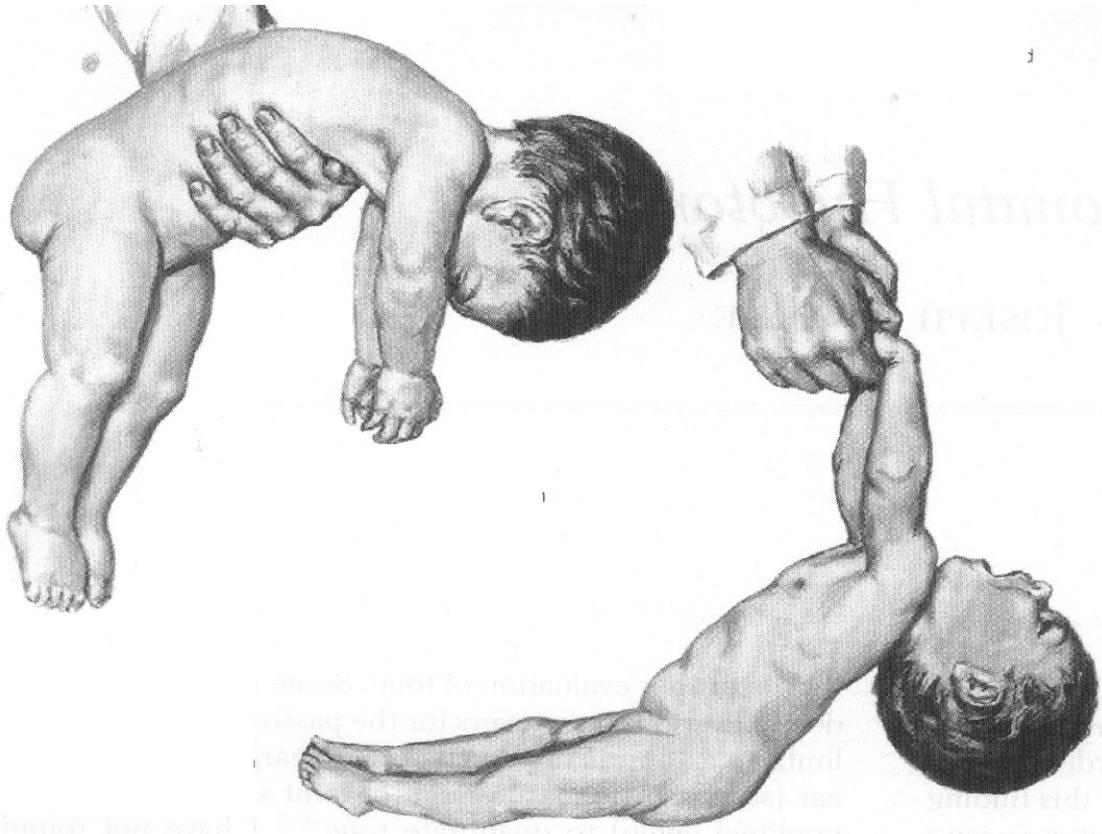
Normale



Malattia di Werdnig-Hoffmann



CK SIERICO





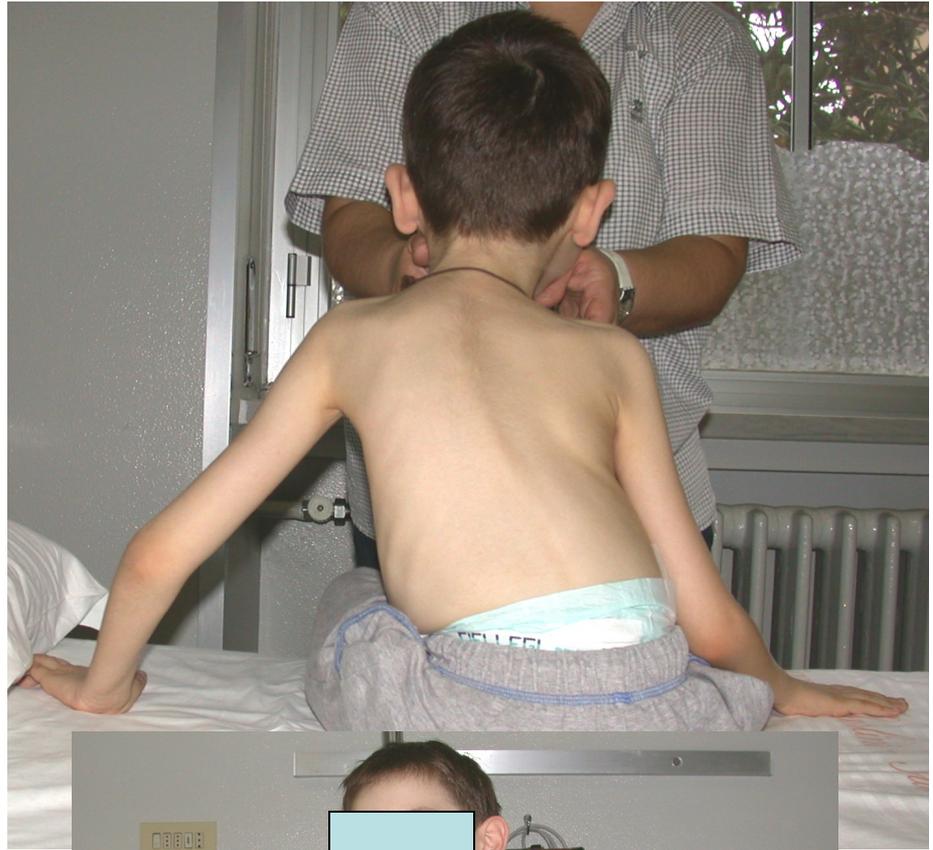
“Floppy baby”



F. Netter
M.D.
© CIBA







TIPO III (Kugelberg-Welander)

forma più lieve

inizio tardivo



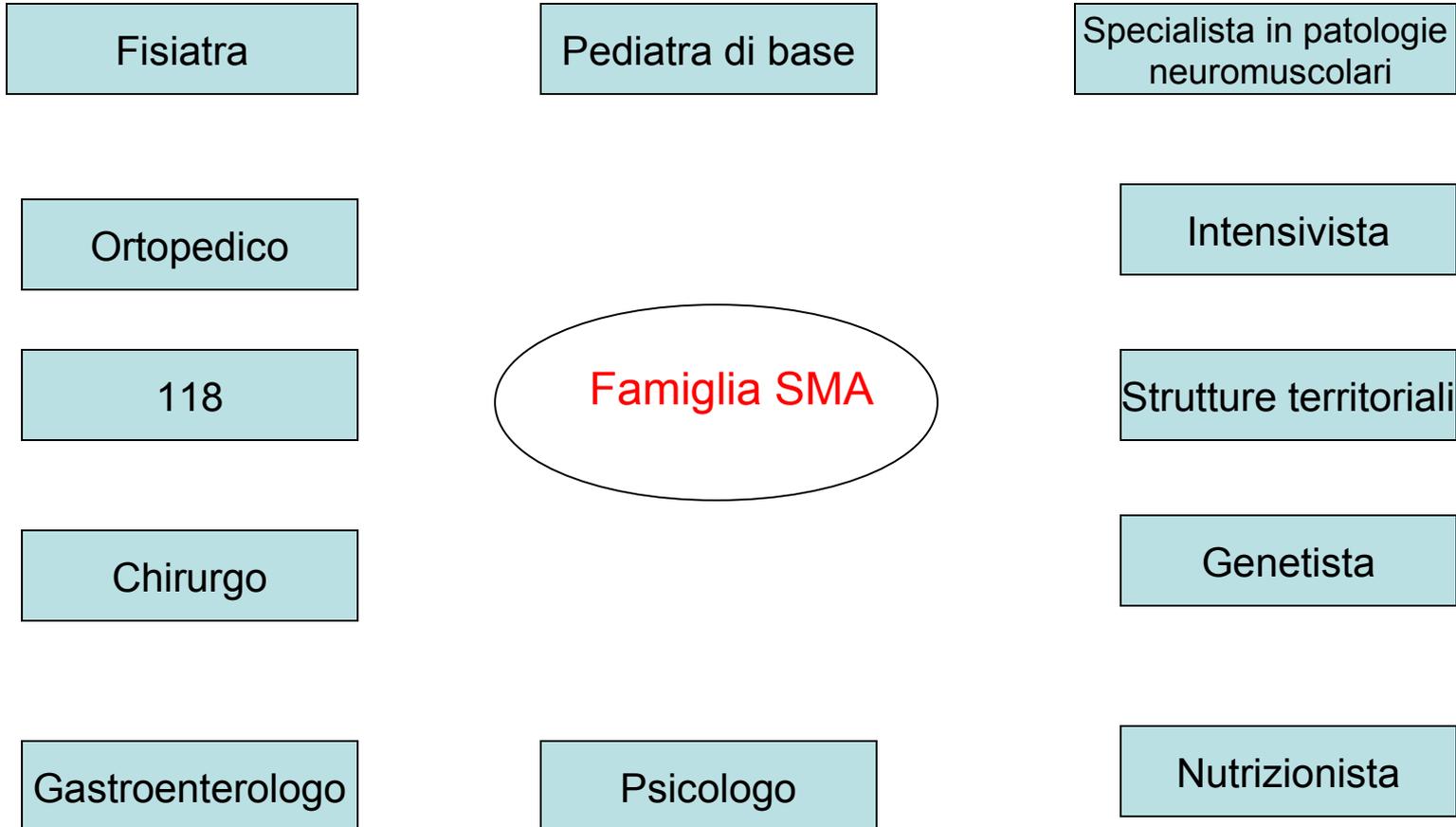
marcata lordosi

piede torto valgo

Classificazione clinica

Tipo	Esordio	Acquisizioni	Prognosi	Caratteristiche
Tipo I (severo) Malattia di Werdnig-Hoffman	0-6 mesi	non acquisisce la posizione seduta	decesso intorno ai 2 anni	Marcata ipotonia ed ipostenia, no controllo capo, pianto e tosse ipovalidi, scialorrea e difficoltà gestione secrezioni orali, precoce insufficienza respiratoria ed polmoniti da aspirazione
Tipo II (intermedio)	7-18 mesi	posizione seduta ma non la deambulazione autonoma	sopravvivenza oltre i 4 anni di vita	Ritardo acquisizione tappe sviluppo psicomotorio, scarso accrescimento, tosse inefficace, tremori fini distali, retrazioni articolari e scoliosi
Tipo III (lieve) Malattia di Kugelberg-Welander	> 18 mesi	Acquisisce la deambulazione autonoma	Adulto	Ipostenia muscolare variabile e crampi, iperlassità legamentosa, perdita capacità di deambulare in età adulta
Tipo IV (adulto)	II/III decade	Deambulazione autonoma in età adulta	Adulto	Ipostenia muscolare

Approccio Multidisciplinare



Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy

Ching H. Wang, MD, PhD, Richard S. Finkel, MD, Enrico S. Bertini, MD, Mary Schroth, MD, Anita Simonds, MD, Brenda Wong, MD, Annie Aloysius, MRCSLT, HPC, Leslie Morrison, MD, Marion Main, MCSP, MA, Thomas O. Crawford, MD, Anthony Trela, BS, and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care

Linee diagnostiche e terapeutiche per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA)

Follow up e trattamento delle complicanze polmonari

Problemi nutrizionali e dell'apparato gastrointestinale

Interventi ortopedici e trattamenti riabilitativi.

Cure palliative

Insufficienza ventilatoria nel paziente neuromuscolare

**Forza
Muscolare**



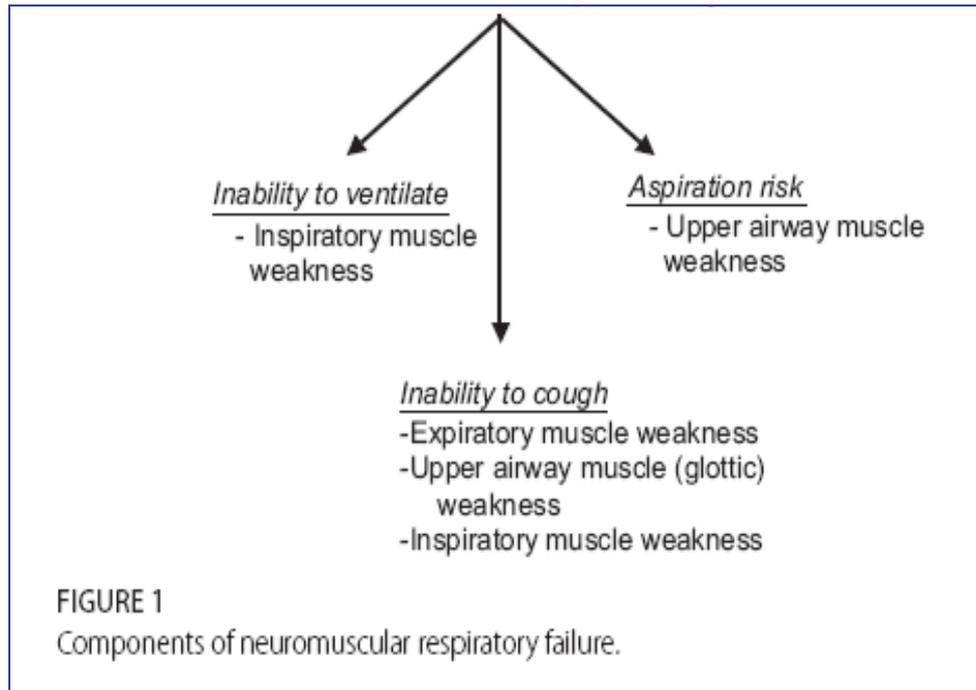
**Carico di
Lavoro**

DESATURAZIONE

IPERCAPNIA

La patologia neuromuscolare rappresenta la più frequente causa di Insufficienza Respiratoria nell'età pediatrica che richiede il ricorso alla ventilazione meccanica

Componenti dell'insufficienza respiratoria nel paziente neuromuscolare



Problematiche respiratorie

- La gestione delle problematiche respiratorie deve essere sempre discussa con le famiglie:
- I bambini **Non-sitters** sono il gruppo più fragile e precocemente deve essere valutata con la famiglia la possibilità di effettuare un supporto ventilatorio non invasivo associato a gestione delle secrezioni delle prime vie aeree a causa della rapida progressione della patologia.

Problematiche respiratorie: monitoraggio

Valutazione ogni 3-6 mesi, meno frequentemente per i pazienti walkers stabili, più frequentemente per i non-sitters instabili

Esame obiettivo: ● monitoraggio efficacia tosse, deformità del torace, tipo di respirazione frequenza respiratoria, colore cutaneo.

Polisonnografia: ● per documentare segni di ipoventilazione.

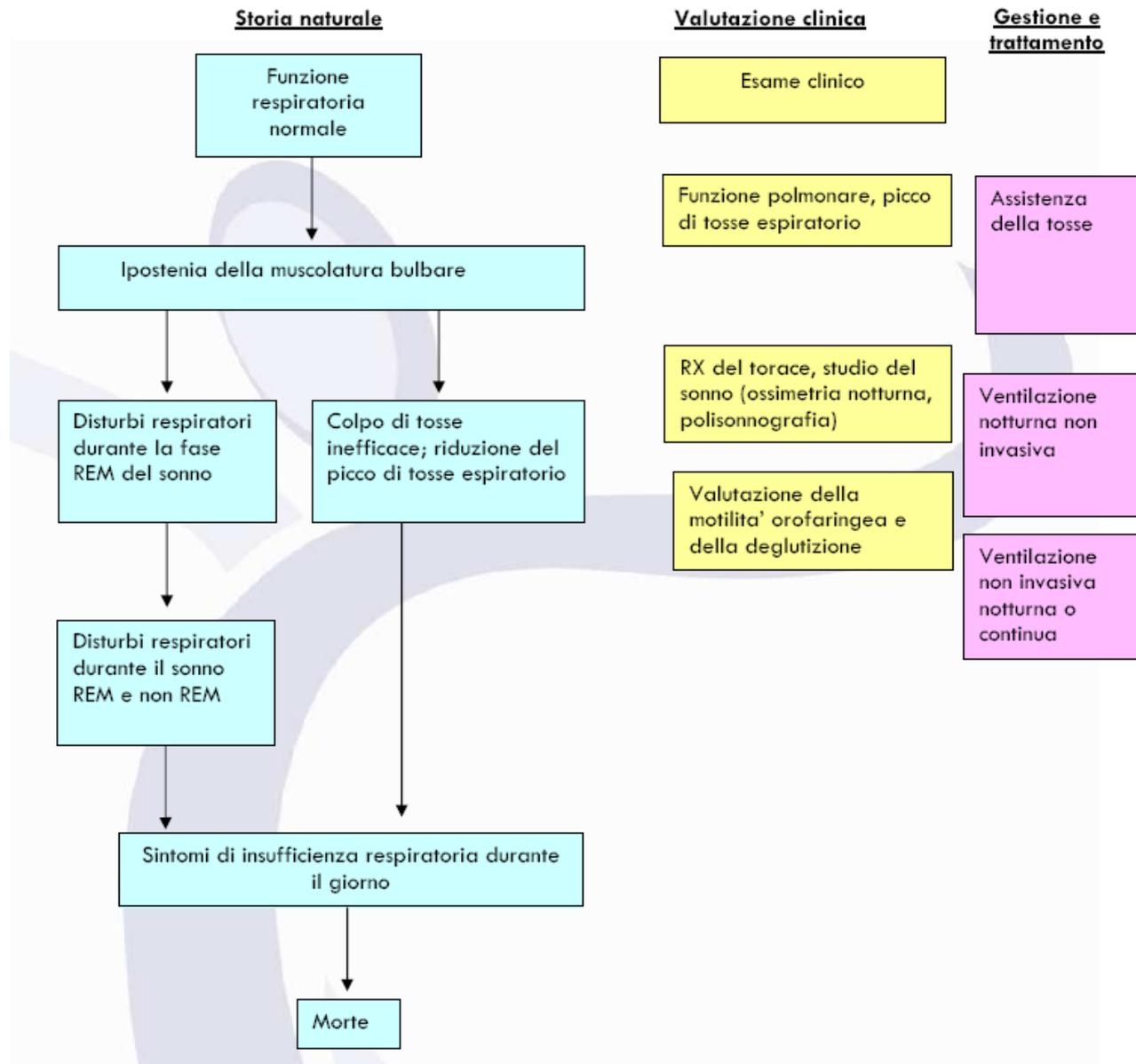
Pulsossimetro ● monitoraggio saturimetria attraverso sensore cutaneo

Episodi flogistici polmonari: ● monitoraggio della frequenza e necessità di antibioticoterapia negli ultimi sei mesi

Rx torace: ● basale e durante deterioramento della funzione respiratoria.

Studio della deglutizione: ● durante episodi di deterioramento della funzione respiratoria non giustificati o polmoniti ricorrenti.

Fig. 2. Storia naturale, valutazione e trattamento delle complicanze respiratorie nei pazienti affetti da SMA



Demographic and clinical characteristics of spinal muscular atrophy type 1 patients born in 1980-1994 and born in 1995-2006

Variable	YOB 1980-1994 (n = 65)	YOB 1995-2006 (n = 78)
Male, %	52.3	48.7
Continent, %*		
North America	95.9	79.5
Other	3.1	20.5
Ethnicity, %		
White	84.0	82.1
African American	3.1	3.8
Hispanic	1.5	2.6
Other	10.8	11.5
Age at symptom onset, mean (SD), mo*	2.2 (1.7)	2.8 (1.7)
Age at diagnosis, mean (SD), mo*	3.9 (2.9)	5.1 (2.7)
Genetic testing, %*	44.4	92.3
Tracheostomy, %	24.6	29.5
Ventilation, %**	30.8	82.1
Ventilation > 16 h/d, %**	21.5	43.6
MI-E device, %*	7.7	62.8
Gastrostomy tube feeding, %*	40.0	78.2
Amino acid diet, %*	7.7	49.4
Deceased, %*	80.0	35.9

Total n: 141 for age at symptom onset, 142 for age at diagnosis, 141 for genetic testing, and 142 for amino acid diet.
 *p < 0.05 for the comparison year of birth (YOB) 1995-2006 vs YOB 1980-1994.
 * Includes noninvasive (e.g., bilevel positive airway pressure) and invasive ventilation.
 MI-E = mechanical insufflation-exsufflation.

Mortalità:

80% (prima del 1994)

VS

35% (dopo il 1994).

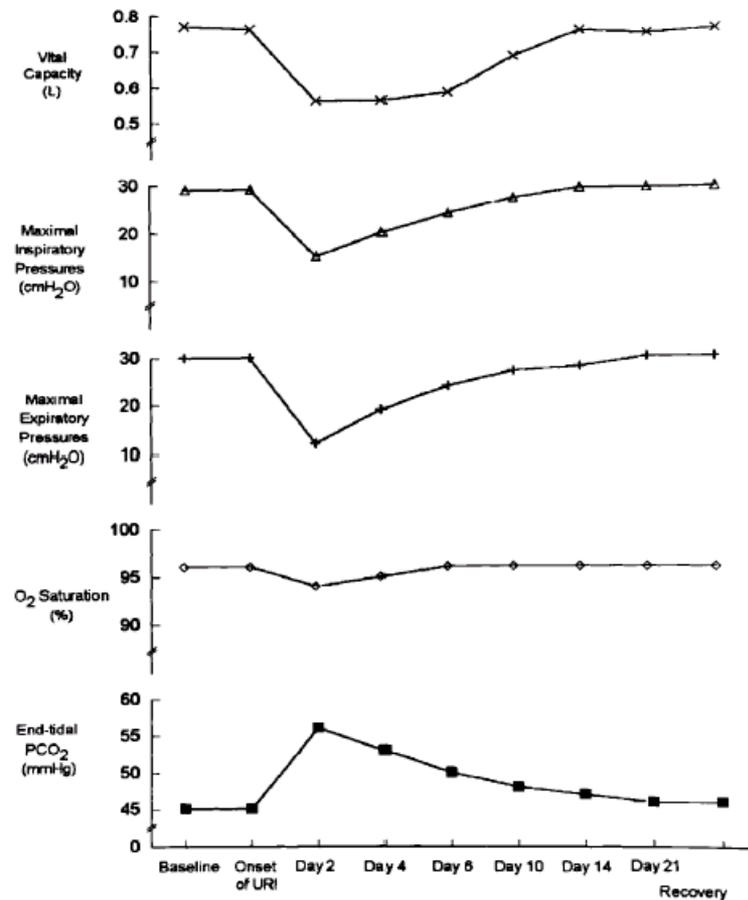
Up to 90% of mortality in neuromuscular patients and episodes of respiratory failure are triggered by chest colds



Bach JR et. Am J Phys Med Rehabil 1998.

Effect of Upper Respiratory Tract Infection in Patients with Neuromuscular Disease

JANET M. POPONICK, I. JACOBS, GERALD SUPINSKI, and ANTHONY F. DIMARCO



GESTIONE DELLE INFEZIONI ACUTE

- Bassa soglia prescrizione antibioticoterapia nelle infezioni alte vie
- Accesso facilitato Pronto Soccorso Centro di riferimento
- Ossigenoterapia può essere utile, ma deve somministratao solo durante monitoraggio della tensione di CO₂
- Emogasanalisi
- Rx torace
- **Indispensabile** Fisioterapia respiratoria ed assistenza alla tosse
- Supporto ventilazione non invasiva
- Bambini che utilizzano già supporto ventilatorio possono necessitare di un incremento

TECNICHE DI DISOSTRUZIONE BRONCHIALE

Tecniche manuali

–Mediante assistenza inspiratoria

Respiro glossofaringeo

Air stacking

– Mediante assistenza espiratoria

Compressioni addominali

Percussioni

Tecniche meccaniche

Cough Machine

Ventilazione meccanica percussiva intrapolmonare

Oscillazioni della gabbia toracica ad alta frequenza

Broncoscopia



CLEARANCE VIE AEREE

La capacità tussiva dipende dalla CV, dalla forza dei muscoli espiratori, funzione bulbare. **Il picco di flusso della tosse** (“peak cough flows (PCF) è una misura indiretta del polmone e della muscolatura respiratoria; PCF può essere misurato attraverso un semplice “misuratore di picco di flusso”



PCF deve essere misurato annualmente nei periodi di benessere ed ad ogni episodio di infezione polmonare. PCF <160–200 l/min determina una tosse inefficace e rende il soggetto a rischio di infezioni polmonari ricorrenti ed insufficienza respiratoria.

Spinal Muscular Atrophy Type 1: Avoidance of Hospitalization by Respiratory Muscle Support.



Cough assist in exsufflator
EMERSON



Pegaso. DIMA Italia

PREVENZIONE

- Vaccinazione antinfluenzale e pneumococcica
- In caso di ricorrenti infezioni delle basse vie aeree: esecuzione tamponi e colture
- In caso di tosse inefficace ($PCF < 200$ l/min) avvio tecniche assistenza tosse

MODALITA' DIAGNOSTICHE E DI MONITORAGGIO DEL PAZIENTE NEUROMUSCOLARE

ANAMNESI - in particolare:

Coinvolgimento diaframmatico (dispnea in posizione supina, respiro paradossoso)

Sintomi ipoventilazione notturna

Frequenti infezioni polmonari

Disfunzione bulbare

Difficoltà alimentazione

Scarso accrescimento

E. O. (dispnea, respiro paradossoso, ritardo crescita, cianosi durante attività fisica e/o alimentazione)

Emogasanalisi

Rx torace

MODALITA' DIAGNOSTICHE E DI MONITORAGGIO DEL PAZIENTE NEUROMUSCOLARE

Spirometria (FVC in posizione seduta e supina)

Picco di inspirazione e espirazione massimi

“Nasal sniff pressures”

“Mouth occlusion pressure”

Saturimetria notturna associata a monitoraggio CO2
transcutanea

Polisonnografia

Follow up dei pazienti neuro-muscolari di età < 5 anni

Una volta all'anno o più frequentemente in caso di insufficienza respiratoria incombente

- **Anamnesi** per sintomi di ipoventilazione notturna, insufficienza respiratoria o disfunzione bulbare
 - **Esame obiettivo** cardio-polmonare con SatO₂% e CO₂transcutanea + peso e altezza
 - **Saturimetria notturna:** nei casi dubbi o se sintomi di ipoventilazione notturna o sospette apnee-ipopnee
- polisonnografia con monitoraggio transcutaneo della CO₂**

Follow up dei pazienti neuro-muscolari di età > 5 anni

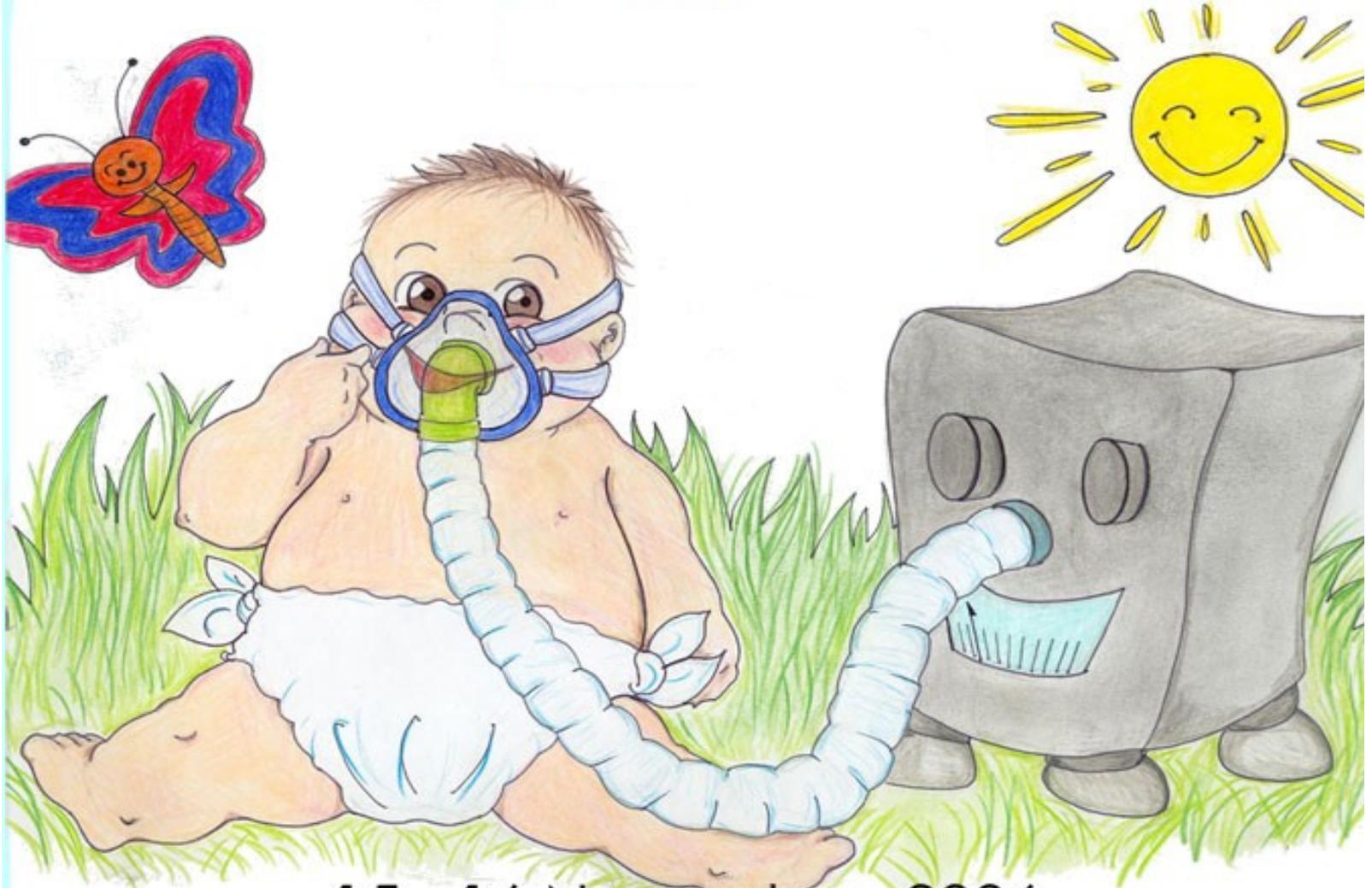
Una volta all'anno:

- **Anamnesi** per sintomi di ipoventilazione notturna, IR o disfunzione bulbare
- **Esame obiettivo** cardio-polmonare con SatO₂% e tC_O2+ peso e altezza
- **FVC** seduto e anche supino, se FVC seduto <80% predetto+ **MIP e MEP**
- **Picco della Tosse**
- **Rx torace + emocromo + elettroliti completi**
- **Saturimetria notturna:** nei casi dubbi o se sintomi di ipoventilazione notturna o sospette apnee-ipopnee **polisonnografia con monitoraggio tC_O2**

LINEE GUIDA PER LA VENTILAZIONE MECCANICA A PRESSIONE POSITIVA
DOMICILIARE E LE DIMISSIONI PROTETTE DEL PAZIENTE PEDIATRICO CON
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

Bollettino Ufficiale Regione Piemonte - Parte I e II numero 9 - 3 marzo 2005

Ventilazione non invasiva nel bambino





Indicazioni alla NIV

- Deterioramento acuto di insufficienza respiratoria cronica
- Ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) diurna sintomatica
- Ipoventilazione notturna sintomatica ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg per almeno il 50% del sonno) o sintomi associati a desaturazioni notturne $< 88\%$ per più di 5 min consecutivi o per il 10% del tempo registrato

- $\text{FVC} < 50\%$ del predetto associata a sintomi

Da valutare:

- Ipercapnia diurna o notturna in assenza di sintomi
- Frequenti infezioni respiratorie



INDACAZIONI ALLA VENTILAZIONE INVASIVA E TRACHEOTOMIA

- Coinvolgimento bulbare severo con frequenti inalazioni
- Estrema dipendenza dalla ventilazione
- NIV non tollerata
- Inefficacia delle tecniche di clearance delle secrezioni

CRITERI PER INIZIARE SUPPORTO VENTILATORIO DIURNO

- Ipercapnia diurna sviluppata a fronte del massimo supporto ventilatorio notturno
- Insorgenza di dispnea diurna
- Incremento delle infezioni respiratorie a fronte di un'adeguata assistenza alla tosse

Problematiche gastroenterologiche

Disturbi della masticazione debolezza dei muscoli facciali e di malocclusioni;

Disfagia incoordinazione dei muscoli faringei

Reflusso gastroesofageo

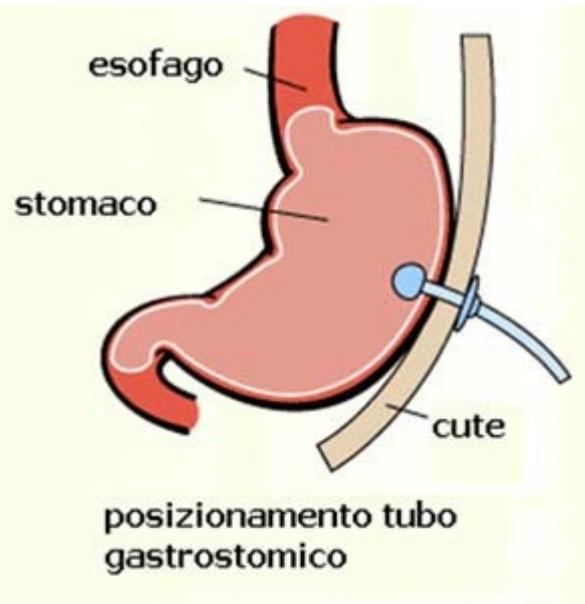
(ritorno del contenuto gastrico dallo stomaco all'esofago, a causa della debolezza del cardias).

Rischio polmonite *ab ingestis*

TRATTAMENTO:

- **Tipo di dieta** (consistenza e posture, **pasti** piccoli e frequenti)
- **Trattamento riabilitativo** (valutazione foniatrica)
- **Sondino nasogastrico** (SNG)
- **posture**
- **H2-inibitori** o **inibitori di pompa ionica** per tamponare il pH (il grado di acidità) dei succhi gastrici;
- **procinetici** per regolare la motilità dell'esofago
- **Gastrostomia percutanea** (PEG) o **chirurgica** (Stamm) eventuale indicazione a intervento chirurgico correttivo (**NISSEN**)

Gastrostomia e funduplicatio sec. Nissen



DISTURBI INTESTINALI CRONICI

- difficoltà ad evacuare regolarmente (da rallentamento del transito intestinale).
- *sindrome da pseudo-ostruzione intestinale cronica.*

TRATTAMENTO:

- Misure preventive:

- dieta povera di scorie e ricca di liquidi;
- lassativi osmotici;
- cicli di antibiotici per regolare la flora intestinale (batteri ad alta fermentazione).

- Crisi acuta:

- sonda rettale;
- rimozione fecalomi;
- dieta liquida e priva di scorie;
- intervento chirurgico (se occluso).
- no lassativi osmotici.

Gestione accrescimento e problemi nutrizionali (denutrizione vs obesità)

OBIETTIVO: mantenere la crescita del bambino sul proprio centile di accrescimento.

- Seguire curve di accrescimento (peso, Peso/altezza,)
- Valutazione dietologica (diario 3 giorni per verificare adeguatezza macro e micronutrienti)
- Esami bioumorali (dosaggio calcio sierico, vitamina D, pre-albumina, acido folico, RBP-protein, creatina).

BMI non è misura adeguata per questo tipo di pazienti
(riduzione massa magra vs normale tessuto adiposo)

Problematiche nutrizionali

- Coprire il fabbisogni nutrizionali secondo l'età
- Evitare il digiuno prolungato e prevenire stati catabolici (soprattutto durante episodi intercorrenti)
- Riduzione introito quantitativo grassi (?)
- Incremento introito proteico (?)

- Nonsitters: fkt respiratoria, supporto nutrizionale, UP, trattamento delle retrazioni muscolari, terapia occupazionale (TO), carrozzina
- Sitters: trattamento delle retrazioni muscolari, terapia occupazionale (TO), carrozzina. Ortesi per arti inferiori e colonna, fkt respiratoria
- Walkers: fisioterapia, TO, ortesi, chirurgia ortopedica, trattamento del dolore, carrozzina

Diversi piani riabilitativi

✓ diagnosi: ai fini prognostici e terapeutici

obiettivo primario: autonomia il più a lungo possibile

✓ prevenzione delle complicanze non necessarie (FKT)

✓ intervento sui segni disabilitanti modificabili (tutori)

✓ ritardare il peggioramento

Linee guida (SIMFER)



- ✓ Diagnosi e prognosi riabilitativa

- ✓ 4 aree di interesse:
 - ✓ Area motoria
 - ✓ Area delle funzioni di sopravvivenza: (respirazione , circolazione , alimentazione)
 - ✓ Area cognitivo-comunicativa
 - ✓ Area psicologica

Linee Guida



- ✓ cambiamenti posturali
- ✓ modalità di mantenimento della stazione seduta
- ✓ modalità di mantenimento della stazione eretta
- ✓ locomozione
- ✓ prensione e manipolazione

Area motoria: interesse



- ✓ esame articolare
- ✓ esame muscolare
- ✓ prove a tempo (rialzamento, 10 mt)
- ✓ scale di valutazione funzionale
(Hammersmith, North Star Ambulatory Assessment)

Linee Guida: requisiti minimi valutazione funzionale



La carrozzina...

- *Scelta del momento per la proposta della carrozzina*
- *Quale carrozzina?*
- *Importanza dell'accettazione dell'ausilio*
- *Carrozzina elettronica?*

L'importanza della carrozzina elettronica...



- Autonomia
- Sviluppo intellettuale
- Postura
-

**U.O. Neurologia Clinica
e Malattie Muscolari**

Carlo Minetti
Claudio Bruno
Sara Scapolan

Federico Zara
Monica Traverso

Centro SAPRE Milano

Chiara Mastella
Giancarlo Ottonello

U.O. Fisiatria

Luca Doglio
Valentina Lanzillotta

U.O. Anestesia e Rianimazione

Pietro Tuo
Andrea Moscatelli

U.O. Ortopedia

Antonio Andaloro
Flavio Becchetti

U.O. Pediatria

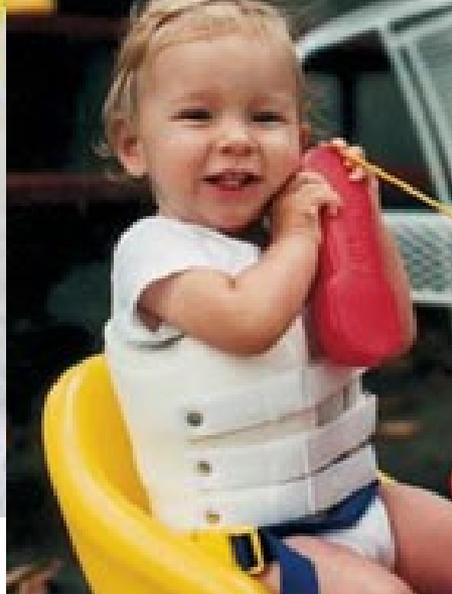
Mohamed Maghnie
Natasha Dilorgi

U.O. Chirurgia

Girolamo Mattioli
Cinzia Mazzola

U.O. Gastroenterologia

Paolo Gandullia



GRAZIE