



NUMERO 158 GIUGNO 2006

Periodico della UILDM - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare

La società

Voci e Opinioni

Scienza & Medicina

Rubriche

Vita UILDM

Miscellanea

› Numeri precedenti

› Home page

› Sostienici

› Scrivici

Cerca

Parliamo della SMARD1

a cura di Angela Berardinelli

Una rara patologia, descritta per la prima volta nel 1974, il cui quadro clinico ricorda per alcuni aspetti l'amiotrofia spinale di tipo 1 (SMA1). Altrettanto numerose e rilevanti sono però le differenze con quest'ultima

Nel 1974 e poi nel 1989 venne segnalata una variante dell'amiotrofia spinale di tipo 1 (**SMA1**), caratterizzata da gravissimo deficit respiratorio, legato alla *paralisi del diaframma*, documentata, quest'ultima, dalla radiografia del torace che ne mostrava appunto una sopraelevazione. In questa forma si osservava inoltre un prevalente coinvolgimento degli *arti superiori* e della *muscolatura distale* [quella più lontana dall'asse mediano del corpo, N.d.R.].

Tutte queste caratteristiche distinguevano tale patologia dalla SMA1 classica, alla quale peraltro assomigliava invece per la gravissima ipotonia e per la severità del decorso.

Nel 1996, poi, dopo lo studio di revisione di una casistica di oltre duecento bambini affetti da SMA ad esordio precoce, condotto da **Sabine Rudnik-Schoneborn** (Università di Aachen, Germania), si individuò una sottopopolazione che rappresentava circa l'1% del totale, nella quale si osservavano le caratteristiche cliniche sopradescritte - in particolare la paralisi del diaframma - e che non aveva la delezione del gene *SMN1*, come i bambini affetti da SMA1 classica.

DIFFERENZE TRA SMARD1 E SMA1

Tra il 1999 e il 2003, poi, il gruppo di **Katja Grohmann** (Università di Berlino) descrisse altri bambini affetti dalla stessa condizione, trasmessa con meccanismo autosomico recessivo [ovvero che si esprime solo quando l'alterazione del DNA è presente in entrambi gli elementi di una coppia di cromosomi, N.d.R.] e individuò il gene responsabile sul **cromosoma 11** (regione 11q13-q21).

Altre caratteristiche cliniche precoci individuate nei bambini descritti sono: ritardo di crescita intrauterina, prematurità, pianto debole, deformità a livello dei piedi. Nella maggior parte dei casi, l'esordio si colloca tra primo e il sesto mese di vita, con distress respiratorio severo - dovuto alla paralisi diaframmatica - e progressivo deficit di forza muscolare, con coinvolgimento prevalente della muscolatura distale. In alcuni bambini sono stati descritti anche sintomi legati al coinvolgimento nei nervi sensitivi e autonomici, quali ridotta percezione del dolore, sudorazione eccessiva, stipsi e incontinenza urinaria. Anche questi aspetti differenziano dalla SMA1 il quadro clinico della **SMARD1** (*Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress 1*), come è stata denominata tale forma. In vari casi viene anche segnalato un coinvolgimento importante della muscolatura mimica del volto, nemmeno questo presente nella SMA1.

CARATTERISTICHE DEL GENE

L'identificazione del gene responsabile della SMARD1 ha permesso di individuare anche soggetti che presentavano caratteristiche cliniche un po' diverse da quelle descritte inizialmente, offrendo così uno spettro di manifestazioni cliniche più ampio. In particolare, sono stati descritti bambini che presentavano paralisi del diaframma e neuropatia assonale progressiva, senza segni di coinvolgimento delle corna anteriori del midollo, come invece veniva segnalato in precedenza.

Il gene responsabile è chiamato **IGHMBP2** (*ImmunoGlobulin Mu-Binding Protein 2*) e molte diverse mutazioni all'interno di esso possono dare luogo alla malattia. È interessante notare anche che la proteina codificata da questo gene ha una localizzazione intracellulare analoga alla proteina SMN1 - all'assenza/riduzione della quale è dovuta la SMA1 classica - che è anch'essa ubiquitaria (cioè diffusa in molti e diversi tessuti) e coinvolta nel metabolismo dell'RNA.

I CASI DESCRITTI

Essendo la SMARD1 una malattia di recente individuazione e molto severa, fino a poco tempo fa non vi erano molti dati prognostici, sebbene la gravità del coinvolgimento respiratorio prospettasse una prognosi rapidamente infausta.

Un articolo del 2004 di Rudnik-Schoneborn e altri (autori sia tedeschi che austriaci) consente ora di delineare l'evoluzione clinica di un gruppo di sei bambini affetti, dei quali viene segnalata una sopravvivenza fino ad undici anni di età. Inoltre, una segnalazione di Richard E. Appleton (Liverpool, Gran Bretagna) e ancora di Katja Grohmann, sempre nel

2004, descrive il caso di una bambina di dodici anni e tre mesi di vita. Si tratta di una bimba "eterozigote composta", ovvero con un allele del gene che presenta una mutazione, mentre nell'altro allele ve n'è una diversa.

Tutti i bambini sopravvivono comunque grazie alla *ventilazione meccanica* e nessun paziente fino ad ora ha potuto essere svezzato dal ventilatore, una volta iniziato tale trattamento. Esiste tuttavia in ogni caso un sottogruppo di pazienti con un esordio un po' più tardivo e un'evoluzione lievemente meno severa.

CLINICA DELLA SMARD1

Come nelle SMA classiche, anche in questi piccoli pazienti il livello cognitivo sembra adeguato, nonostante la gravissima compromissione motoria.

Dopo un periodo di rapida progressione - con paresi e depauperamento dei muscoli distali, normalmente nel primo anno di vita - la funzionalità motoria si stabilizza su un livello estremamente basso. Visto il coinvolgimento distale, molto precocemente si hanno *retrazioni* delle articolazioni distali, "mano cadente" (impossibilità ad estendere le mani), con un caratteristico aspetto dei polpastrelli, definiti "grassi". Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo determina inoltre disturbi sfinterici (incompleto svuotamento vescicale, vescica neurologica) - legati ad un'alterazione dell'innervazione del muscolo detrusore della vescica - aritmie cardiache, ipertensione e sudorazione eccessiva.

Studi elettrofisiologici (elettroencefalografia) hanno dimostrato anche il coinvolgimento del nervo periferico, diversamente da quanto in genere si riscontra (sebbene non invariabilmente) nelle SMA classiche. La biopsia del nervo surale mostra per altro scarse anomalie, sicuramente inferiori a quanto si potrebbe supporre in base ai risultati dell'elettroencefalografia.

Non esiste, al momento, alcuna terapia risolutiva per la SMARD1.

DIFFERENZE TRA SMARD1 E SMA1

	SMARD1	SMA1
Età d'esordio	Prenatale-primi mesi	Idem
Primi sintomi	Stridore inspiratorio Pianto debole Deformità articolari ai piedi Scarso accrescimento Paralisi diaframmatica	Deficit di forza e ipotonia diffusi

	Insufficienza respiratoria	
Funzionalità motoria	Mai seduti In grado di sollevare braccia e cosce "Mano cadente"	Mai seduti Movimenti distali (mani e piedi)
Distribuzione deficit di forza	Generalizzato o distale	Generalizzato o prossimale
Pattern respiratorio	Toracico	Diaframmatico
Storia naturale	Sopravvivenza legata alla ventilazione meccanica Stabilizzazione del quadro dopo rapido peggioramento Minima funzionalità motoria Comparsa di segni da coinvolgimento del sistema nervoso autonomo	Progressiva Morte entro i primi due anni di vita
CK	Normali o poco elevate	Idem
EMG-ENG	Neurogena; spesso suggestiva di neuropatia periferica	Neurogena. La velocità di conduzione è abitualmente normale, in rari casi ridotta
Marker diagnostici	Paralisi diaframmatica (radiografia torace), atrofia e retrazioni distali	Atrofia prossimale, torace "a campana", respirazione diaframmatica; mimica facciale indenne
Genetica	Autosomica recessiva Gene IGHMBP2 (cromosoma 11)	Autosomica recessiva Delezione gene SMN1 (cromosoma 5)

Articolo tratto da DM 158 - giugno 2006. DM è un trimestrale edito dalla Direzione Nazionale dell'Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare. La Redazione di DM ha sede in: Via P.P. Vergerio, 19 - 35126 Padova, Tel. 049-8025248 - Fax 049-8025249, [e-mail](mailto:dm@uildm.org)