

La gravidanza nelle pazienti con atrofia muscolare spinale: problemi materni e fetali

M. FRAMARINO DEI MALATESTA*, L. LANDUCCI*, M. DI PIZZO*, D. GUARINO*

RIASSUNTO: La gravidanza nelle pazienti con atrofia muscolare spinale: problemi materni e fetali.

M. FRAMARINO DEI MALATESTA, L. LANDUCCI, M. DI PIZZO, D. GUARINO

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia neurologica caratterizzata dalla degenerazione degli α -motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e si manifesta con debolezza progressiva fino all'atrofia dei muscoli del tronco e degli arti e morte prematura. La gravidanza in questa grave patologia è rara. Abbiamo riportato la nostra esperienza in due pazienti con SMA II e III rispettivamente. La gravidanza in entrambi i casi è insorta spontaneamente. Nella paziente con SMA II è stato necessario espletare il parto alla 33^a settimana. Le complicanze materne più rilevanti insorte durante la gravidanza sono state l'accentuarsi della debolezza muscolare e il peggioramento della funzionalità respiratoria dopo il parto nella paziente con SMA II.

SUMMARY: Pregnancy in patients with spinal and muscular atrophy: maternal and foetal problems.

M. FRAMARINO DEI MALATESTA, L. LANDUCCI, M. DI PIZZO, D. GUARINO

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a neurological pathology characterized by degeneration of alpha neurons in the anterior horn cells of the spinal cord and it shows with a progressive weakness until legs and trunk's muscles atrophy and premature death. In this severe disease pregnancy is rare. We have reported our experience in two patients with SMA II and III respectively. In both cases pregnancy arose spontaneously. In the patient with SMA III it was necessary perform delivery at 33rd weeks. The more considerable maternal complications during pregnancy were the increasing of the muscular weakness in both cases and the worsening of the pulmonary function after delivery in SMA II patient.

KEY WORDS: Atrofia Muscolare Spinale - Gravidanza.
Spinal Muscular Atrophy - Pregnancy.

Introduzione

L'atrofia muscolare spinale (*Spinal Muscular Atrophy-SMA*) è una patologia neurologica caratterizzata dalla degenerazione degli α -motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e si manifesta con debolezza progressiva, atrofia dei muscoli del tronco e degli arti e morte prematura. La SMA ha un'incidenza di 1/6.000- 1/10.000 e la frequenza dei portatori sani è di 1/40- 1/50 (1). Rappresenta il secondo disordine autosomico recessivo più frequente nella razza caucasi-

ca dopo la fibrosi cistica (2). Il gene responsabile della SMA è il gene SMN 1 (gene di sopravvivenza del motoneurone) localizzato sul cromosoma 5 nella regione 5q13 (3). Più del 95% dei pazienti ha una delezione in omozigosi o una mutazione con perdita di funzione del gene SMN1 (3); approssimativamente il 2% dei casi di SMA sono causati da riarrangiamenti de *novo* (4).

La SMA può essere suddivisa secondo l'età di insorgenza, il grado di compromissione muscolare e l'età del decesso, in quattro tipi clinici: tipo I, tipo II e tipo III - nell'infanzia - ed il tipo IV, dell'età adulta (5). La SMA I (la forma più severa), nota anche come malattia di Werdnig-Hoffman, si manifesta alla nascita o nei primi 6 mesi di vita: il neonato presenta ipotonia e paralisi dei muscoli prossimali e del tronco che gli impediscono di raggiungere la capacità di sedersi autonomamente. Le complicanze respiratorie causano la morte entro i due anni di vita (6). La SMA II, o forma in-

* Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia
Policlinico Umberto I
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
"Sapienza" Università di Roma

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

termedia, esordisce tra i 6 e i 18 mesi di vita. L'atrofia e la paralisi muscolare interessano prevalentemente i muscoli del bacino e degli arti inferiori, mentre i muscoli del tronco e quelli respiratori sono meno colpiti che nella forma precedente. Infatti questi pazienti riescono a raggiungere la posizione seduta autonoma ma non quella eretta. La debolezza dei muscoli del tronco comporta la precoce comparsa della scoliosi. Molti di questi pazienti raggiungono l'età adulta pur sviluppando un'insufficienza respiratoria, che in alcuni casi richiede il trattamento con ventilazione meccanica. La SMA III o malattia di Kugelberg-Welander si manifesta dopo i 18 mesi di vita. Nei bambini in cui l'esordio è precoce la capacità di camminare può essere persa nella seconda decade di vita, mentre in quelli in cui l'esordio è più tardivo la deambulazione può essere conservata nell'età adulta e oltre. La compromissione dei muscoli del tronco e di quelli respiratori è lieve per cui scoliosi ed insufficienza respiratoria hanno una incidenza minore rispetto alle forme precedenti. Esiste un IV tipo di SMA che colpisce gli adulti ed i sintomi iniziano a manifestarsi dopo i 35 anni. Questa forma si caratterizza per un inizio insidioso ed una lenta progressione. È evidente che le diverse manifestazioni cliniche della malattia sono correlate ad un ampio spettro di mutazioni nei motoneuroni, tale da rendere difficile una netta distinzione tra i vari sottotipi. La prognosi dipende dalla gravità e dall'epoca di insorgenza delle complicanze respiratorie. L'ampia varietà di forme rende difficile la valutazione prognostica e l'impatto della gravidanza in questa patologia.

Nella revisione della letteratura sono state riportate 35 gravidanze portate a termine con successo in pazienti con SMA (1950-2009) (7).

La rarità della gravidanza in questa grave patologia ci ha spinto a riportare la nostra esperienza in 2 pazienti con SMA II e SMA III.

Casistica clinica

Caso n. 1

Paziente di 23 anni affetta da SMA tipo II con impossibilità a mantenere la stazione eretta e a deambulare, con atrofia linguale e voce nasale. A 12 anni ha eseguito intervento correttivo per scoliosi (artrodesi vertebrale strumentata secondo Luque). La gravidanza insorge spontaneamente nel giugno 2006 (U.M. 5/06/2006). Viene richiesto alla paziente di eseguire una dieta rigorosa e bilanciata per mantenere un incremento ponderale adeguato e di intensificare le sedute di fisiochinesiterapia per ridurre le contratture muscolari e favorire il tono muscolare. La gravidanza presenta normale evoluzione durante il I e II trimestre di ge-

stazione con normali dati di laboratorio. Lo screening ecografico e biochimico computerizzato per il calcolo del rischio effettivo di ploidia fetale risulta nella norma. L'ecografia morfologica eseguita alla 22^a settimana è negativa per malformazioni ecograficamente rilevanti. La situazione clinica appare stazionaria con lieve aumento dell'affaticabilità e difficoltà nel mantenimento della stazione seduta. Controlli spirometrici vengono eseguiti alla 8^a, 12^a, 20^a e 28^a settimana e mostrano che la volumetria e la pervietà delle vie aeree sono ai limiti della norma: si rileva un deficit degli indici di forza dei muscoli respiratori, ma la ventilazione meccanica non risulta necessaria. Alla 33^a settimana la paziente viene ricoverata d'urgenza per minaccia di parto pretermine. Si decide di eseguire il taglio cesareo per l'inefficacia della terapia tocolitica. Data la presenza delle barre metalliche l'anestesia loco-regionale non può essere praticata e si esegue l'anestesia generale con ventilazione manuale e posizionamento di sondino orogastrico intraoperatorio. Il taglio cesareo richiede una incisione laparotomica secondo Joel-Cohen in quanto la paziente non riesce ad estendere le gambe (flessione a 45° delle gambe sul bacino). Il neonato di sesso femminile nasce con Apgar 5/7 al I e V minuto e pesa 1950 g. Nel post-operatorio si accentua il deficit respiratorio restrittivo, per cui la paziente manifesta dispnea e difficoltà della deglutizione. Viene trasferita nell'unità di Terapia Intensiva dove vengono monitorati costantemente i parametri vitali, eseguita ossigenoterapia ed aerosolterapia. Dopo 48 ore la funzione respiratoria ritorna a valori paragonabili a quelli presenti in gravidanza. La paziente vigile, collaborante ed emodinamicamente stabile viene trasferita nel reparto di provenienza. Il neonato presenta un moderato distress respiratorio alla nascita e necessita di trasferimento in terapia intensiva neonatale. Viene dimesso dopo 15 giorni in buone condizioni generali.

Caso n. 2

Paziente di 34 anni affetta da SMA tipo III dall'età di tre anni. A maggio 2007 esegue l'analisi molecolare del DNA che evidenzia una delezione del gene SMN1. La gravidanza insorge spontaneamente nel febbraio 2008 (U.M.12/02/2008). La paziente si presenta in buone condizioni generali, è in grado di deambulare, seppure per brevi tratti e con supporto dei familiari. Non vengono riferite nell'ultimo anno infezioni respiratorie, né episodi di disfagia, né disturbi della deglutizione. Viene richiesto alla paziente di seguire una dieta appropriata e di eseguire con regolarità le sedute di fisioterapia. Alla 5^a settimana la paziente si presenta alla nostra osservazione con minaccia d'aborto. All'ecografia si visualizza una camera gestazionale di 6mm di

diametro corrispondente all'epoca di amenorrea riferita. Alla 6^a settimana si visualizza un embrione vivo e vitale. Fino alla 10^a settimana si eseguono due controlli ecografici settimanali per monitorizzare l'evoluzione della gravidanza. Il controllo spirometrico eseguito alla 8^a e 12^a settimana mostra valori di capacità vitale e forzata pari al 72% del valore atteso. La volumetria e la pervietà delle vie aeree sono ai limiti della norma e mostrano un deficit degli indici di forza dei muscoli respiratori. Alla 12^a settimana viene fatta diagnosi di distacco di placenta di 2 cm, pertanto viene richiesto di limitare l'attività motoria. Il distacco si riassorbe in due settimane. Lo screening ecografico, biochimico multiplo e computerizzato per il calcolo del rischio effettivo di ploidia fetale risulta negativo. Il controllo neurologico eseguito alla 12^a settimana di gestazione mostra una situazione clinica stazionaria con un lieve aumento dell'affaticabilità. L'ecografia morfologica eseguita alla 22^a settimana è negativa per malformazioni ecograficamente rilevabili. L'ecoflussimetria eseguita alla 32^a settimana risulta nella norma. Le prove respiratorie alla eseguite alla 20^a, 28^a e 32^a settimana continuano a mostrare una volumetria e pervietà delle vie aeree nella norma, con deficit degli indici di forza dei muscoli respiratori. La crescita fetale prosegue regolarmente fino alla 39^a settimana. Si decide di espletare il parto mediante taglio cesareo in anestesia spinale poiché l'ipotonia dei muscoli addominali rende la paziente incapace di utilizzare il torchio addominale durante il periodo espulsivo. Il neonato di sesso maschile nasce con un Apgar 9/10 al I e V minuto e pesa 2990 g. Nel post-operatorio non presenta alcuna complicanza respiratoria per cui non necessita del trasferimento nell'Unità di Terapia Intensiva. Dopo il parto la paziente ha dovuto eseguire un programma di riabilitazione motoria per ripristinare la stabilità del bacino e la deambulazione.

Discussione

La complicanza più rilevante nelle pazienti con SMA durante la gravidanza è il peggioramento della **funzionalità respiratoria**, soprattutto nella SMA di tipo II. In gravidanza esistono delle modifiche della funzione respiratoria che danno luogo ad adattamenti specifici. La presenza del feto determina, soprattutto nel terzo trimestre, un aumento del consumo di ossigeno mentre la gabbia toracica si riduce in ampiezza a seguito dell'espansione dell'utero con innalzamento del diaframma. Da ciò consegue una riduzione di ampiezza dei movimenti respiratori. Questo deficit viene compensato da un aumento di frequenza e di profondità degli atti respiratori. Questi compensi sono più difficili nella SMA. Infatti la debolezza dei muscoli respira-

tori e la frequente associazione di grave scoliosi provocano una scarsa efficienza della respirazione e frequenti episodi broncopneumonici. La nostra paziente con SMA II, pur mantenendo una funzione respiratoria soddisfacente durante la gravidanza, ha presentato gravi difficoltà respiratorie nell'immediato post-partum tali da rendere necessario il trasferimento in Terapia Intensiva così come in molti casi riportati in letteratura (7, 8, 9). Flunt riporta, in particolare, un caso di paziente con SMA II che aveva sviluppato un'insufficienza ventilatoria a 17 anni così grave da richiedere la ventilazione intermittente non invasiva mediante maschera durante la notte. Durante la gravidanza, inoltre, era stato necessario introdurre tecniche di "tosse assistita" per favorire l'espettorazione. La nostra paziente affetta da SMA III non ha presentato, invece, complicanze respiratorie né durante la gravidanza né nell'immediato post-partum.

Per quanto riguarda l'**assetto vertebrale**, nella nostra esperienza, solo la paziente con SMA II ha presentato una severa scoliosi che ha richiesto all'età di 12 anni un intervento correttivo di artrodesi vertebrale strumentata secondo Luque. La paziente ha conservato durante la gravidanza dei valori spirometrici accettabili. Yim (10) riporta il caso di una gravidanza in una donna affetta da SMA II, con i più bassi valori spirometrici riportati in letteratura. La paziente non eseguiva ventilazione di supporto e presentava una severa cifoscoliosi che aveva rifiutato di correggere a 10 anni. La paziente non aveva sviluppato durante la gravidanza una ipoventilazione alveolare e non era stato quindi necessario ricorrere alla ventilazione meccanica invasiva. Sottoposta a taglio cesareo alla 34^asett+3gg aveva ripreso la ventilazione spontanea dopo il parto.

Un altro problema è costituito dalla **debolezza muscolare** che può accentuarsi in gravidanza fino a rendere difficile la posizione eretta o seduta. Questo fenomeno è verosimilmente legato all'aumento della massa corporea, che si verifica soprattutto nelle fasi avanzate della gravidanza. In generale, però, dopo il parto vi è un ritorno alla condizione pre-gravidica. Questa problematica ha riguardato entrambe le nostre pazienti con un lieve aumento dell'affaticabilità e della difficoltà nel mantenimento della stazione seduta, per la paziente con SMA II, e un lieve peggioramento della debolezza muscolare e dell'affaticamento nella paziente con SMA III. Nella prima paziente entrambi i sintomi sono regrediti dopo 15 giorni dal parto e nella seconda paziente la riduzione della capacità di deambulare è stata recuperata completamente dopo 30 giorni grazie ad un programma di riabilitazione motoria. Nello studio di Carter (11) vengono riportati due casi di gravidanza in pazienti affette da SMA II che hanno riportato transitori peggioramenti della debolezza muscolare e dell'affaticamento. Nello studio di Rudnik-

Shoneborn (2), invece, 3 pazienti su 17 affette da SMA III hanno mostrato un peggioramento transitorio della debolezza muscolare in relazione all'aumento ponderale della gravidanza. In particolare, una delle pazienti ha sviluppato una riduzione della capacità motoria intorno alla 20^a settimana di gestazione con interessamento, nelle ultime settimane, anche dei muscoli del capo. In tutte le tre pazienti il totale recupero è avvenuto solo un anno dopo il parto. In altre cinque pazienti, invece, la gravidanza ha portato ad una permanente esacerbazione della debolezza muscolare.

Per quanto concerne le modalità del parto, il taglio cesareo con incisione secondo Pfannenstiel rappresenta, in letteratura, la principale modalità nelle pazienti con SMA. Anche nelle nostre due pazienti il parto è stato laparotomico: in particolare, nella paziente con SMA II è stato eseguito mediante incisione laparotomica secondo Joel-Cohen, che è più alta dell'incisione secondo Pfannenstiel per impossibilità della donna ad estendere le gambe. Per le pazienti con forme lievi della malattia che conservano una adeguata funzionalità uterina ed un torchio addominale efficiente è consentito il parto vaginale (10, 11).

Le complicanze fetali riportate in letteratura sono:

- Una ipotonia muscolare post-partum, scomparsa dopo il periodo neonatale (9);
- il parto pretermine, in 9 casi (2, 7, 8, 10, 12);
- una difficoltà respiratoria che ha necessitato di supporto nei tre giorni successivi alla nascita (10).

Nella nostra esperienza è stato riscontrato un par-

to pre-termine con un distress respiratorio fetale che ha richiesto il trasferimento in terapia intensiva neonatale.

Conclusioni

La SMA è una patologia muscolare rilevante che necessita di un adeguato counselling prima del concepimento, sia sotto il profilo della eventuale trasmissione genetica, sia sotto quello delle eventuali complicanze respiratorie e motorie. Innanzitutto è importante il rigoroso controllo del peso corporeo attraverso una *dieta* appropriata e calibrata sulla paziente per ridurre il peggioramento della debolezza muscolare. È indicato un programma di *chinesiterapia* regolare e intensiva condotto, preferibilmente a casa, da un fisioterapista esperto. Lo scopo è quello di mantenere la mobilità articolare, prevenire le contratture, massimizzare la funzione respiratoria e mantenere la forza muscolare. È necessario un *monitoraggio* costante clinico-strumentale dell'*apparato respiratorio*, allo scopo di prevenire complicanze materne e ripercussioni fetali da ipo-ossigenazione.

La gestione di queste gravidanze è molto complessa e richiede, pertanto, un "team multidisciplinare" costituito dal ginecologo, dal fisiatra, dallo pneumologo e dal neonatologo, indispensabili per una corretta e tempestiva diagnosi di eventuali complicanze, nonché per il loro trattamento.

Bibliografia

1. Malcov M., Schwartz T., Mei-Raz N. et al., "Multiplex nested PCR for preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy", *Fetal Diagn Ther.*, vol. 19, (2): 199-206, 2004.
2. Rudnik-Schoneborn S., Zerres K., Ignatius J. et al., "Pregnancy and spinal muscular atrophy", *J Neurol.*, vol. 239 (1): 26-30, 1992.
3. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al., "Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene", *Cell*, vol. 80 (1): 155-165, 1995.
4. Kashima T. and Manley J.L., "A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy", *Nat Genet.* vol. 34(4): 460-463, 2003.
5. Munset T.L., Davies K.E., "International SMA consortium meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany)", *Neuromuscul. Disord* vol. 2(5-6): 423-428, 1992.
6. Markowitz J.A., Tinkle M.B. and Fischbeck K.H., "Spinal muscular atrophy in the neonate". *J Obstet Gynecol Neonatol Nurs*, vol.33 (1): 12-20, 2004.
7. Flunt D., Andreadis N., Collette M. et al.: "Clinical Com-
- mentary: Obstetric and Respiratory Management of Pregnancy with Severe Spinal Muscular Atrophy". *Obstet Gynecol Int.* 2009; 2009:942301. Published online May 19.
8. Rudnik-Schoneborn S., Breuer C. and Zerres K. "Stable motor and lung function throughout pregnancy in a patient with infantile spinal muscular atrophy type II". *Neuromuscul. Disord*, vol. 12(2): 137-140, 2002.
9. Dietz U. and Gigon U., "Pregnancy and labor in chronic anterior horn lesion". *Z Geburtshilfe Perinatol*, vol. 193(3): 155-158, 1989.
10. Yim R., Kirschner K., Murphy E. et al. "Successful pregnancy in a patient with spinal muscular atrophy and severe kyphoscoliosis". *Am J of Phys Med Rehabil.*, vol. 82 (3): 222-225, 2003.
11. Carter GT., Bonekat HW. and Milio L. "Successful pregnancies in the presence of spinal muscular atrophy: two case reports". *Arch Phys Med Rehabil.*, vol. 75(2): 229-231, 1994.
12. Wilson RD. and Williams KP, "Spinal muscular atrophy and pregnancy", *Br J. Obstet Gynaecol*, vol. 99 (6): 516-517, 1992.