

Progetti innovativi per le malattie rare

Screening neonatale per atrofia muscolare spinale in regione Toscana: diagnosi e presa in carico dei neonati diagnosticati in un anno di attività

Flavia Tubili¹, Maria Rosaria Curcio¹, Chiara Ticci¹, Michele Sacchini¹, Marta Daniotti¹, Francesca Pochiero¹, Giusi Maria Scaturro¹, Elena Procopio¹, Federico Melani², Emanuela Abiusi³, Alessandro Vaisfeld³, Agnese Novelli³, Serena Spartano³, Stefania Fiori³, Maria Vittoria Faggiano³, Francesco Danilo Tiziano³, Maria Alice Donati¹

1.SOC Malattie Metaboliche e Muscolari ereditarie AOU Meyer, Firenze

2.Neurologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze

3.Istituto di Medicina Genomica Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Abstract

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica rara autosomica-recessiva, con incidenza compresa tra 1/6000 a 1/10000 nati vivi, causata dalla degenerazione degli α -motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale con conseguente atrofia muscolare e ipostenia muscolare progressiva. Il fenotipo clinico comprende tre diverse forme infantili definite in base all'età di esordio e alla massima tappa motoria acquisita (SMA I-III). La recente disponibilità di terapie in grado di modificare la storia naturale della SMA ha cambiato la classificazione dei fenotipi clinici che attualmente vengono definiti sulla base dello stato funzionale (sitters, non-sitters, walkers) o della risposta al trattamento (decline, no change, improvement).

Tutte le forme di SMA presentano la perdita di funzione in omozigosi del gene SMN1 e un numero di copie variabili del gene SMN2 che correla con la gravità clinica. Il test genetico basato sull'identificazione dell'assenza di SMN1 presenta sensibilità elevata (95%), specificità del 100% e costi contenuti.

Nel 2017 è stata registrata la prima terapia efficace per la SMA (Nusinersen), a somministrazione intratecale, mentre nel maggio 2019 è stata approvata dall'FDA la terapia genica (Zolgensma). Il 23 novembre 2020 l'AIFA ha inserito Zolgensma nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge del 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento entro i primi sei mesi di vita di pazienti con diagnosi genetica (mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di SMA di tipo 1.

Infine il Risdiplam, somministrato per via orale, è autorizzato in Italia per studio compassionevole per pazienti con SMA di tipo 1 di tipo 2, impossibilitati ad accedere ad altre opzioni terapeutiche.

I trattamenti disponibili consentono un aumento della sopravvivenza totale e di quella libera da eventi, una riduzione della necessità di ventilazione permanente ed un aumento della funzionalità motoria. I pazienti trattati più precocemente (soprattutto i pre-sintomatici) ottengono migliori risultati sia di funzionalità motoria che di funzionalità respiratoria.

La conoscenza della storia naturale della malattia, la presenza di una fase pre-sintomatica, la disponibilità di terapie in grado di modificare il decorso della patologia, soprattutto se iniziate precocemente, ed infine la disponibilità di un test semplice, con costi contenuti, e con alta sensibilità e specificità assoluta, rendono la SMA un candidato ideale per gli screening di popolazione.

Un progetto unico Pilota di screening neonatale per Lazio e Toscana è stato pertanto organizzato ed è stato avviato in Lazio da settembre 2019 e in Toscana da marzo 2020. Sono sottoposti a screening tutti i neonati previo consenso informato alla famiglia, mediante analisi molecolare con la ricerca della delezione in

omozigosi di SMN1 su spot di sangue. Il sangue (dried blood spot) è raccolto a 48 ore di vita contestualmente a quello dello screening neonatale di legge e in regione Toscana su cartoncino dedicato che viene inviato alla Sezione di Medicina Genomica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

In caso di test di screening positivo in regione Toscana il neonato viene preso in carico presso Centro clinico di riferimento-AOU Meyer per valutazione clinica, colloquio con la famiglia ed esecuzione di prelievo ematico da sangue periferico per un'ulteriore conferma del risultato, mediante analisi molecolare dei geni SMN1 e SMN2 con metodo MLPA. Il percorso assistenziale più appropriato viene selezionato in base al numero di copie del gene SMN2 e alla presenza o meno di sintomatologia.

I neonati sintomatici con copie di SMN2 < 2 sono affetti dalla cosiddetta SMA 0 e l'opportunità di avviare il trattamento è tuttora oggetto di discussione e viene valutato caso per caso; il follow up prevede:

- Prima visita con valutazione neuromuscolare/muscolo-scheletrica.
- Richiesta del parere del comitato Etico Locale.
- Trattamento in base alle condizioni cliniche ed all'orientamento della famiglia verso trattamenti pro-attivi, supportivi o palliativi.

Nei neonati sintomatici o non sintomatici con 2 o 3 copie di SMN2 viene effettuata prima visita con valutazione neuromuscolare/muscolo-scheletrica ed inizio del trattamento secondo indicazioni AIFA. Le valutazioni successive vengono scandite a seconda dell'età (< 12, 12-24, >24 mesi) comprendendo esame obiettivo neurologico con valutazione dei riflessi osteo-tendinei, scale funzionali e valutazioni strumentali.

In neonati con numero di copie di SMN2 > 3 il follow up prevede prima visita con valutazione neuromuscolare/muscolo-scheletrica e successive valutazioni periodiche in base all'età (< 12, 12-18, >18 mesi). In quest'ultimi i criteri per l'inizio del trattamento con terapie approvate AIFA o, in alternativa, inclusione in trial clinici interventistici, prevedono alterazioni all'esame obiettivo neurologico (perdita dei riflessi osteo-tendinei, mancata acquisizione o regressione tappe motorie, debolezza muscolare prossimale, debolezza di raddrizzamento/rotazione del tronco), alle scale funzionali (mancato incremento del punteggio rispetto all'età, riduzione del punteggio rispetto alle visite precedenti) e alla valutazione strumentale (valori CMAP inferiori alla norma per età, comparsa di segni attivi o cronici neurogenici in EMG, riduzione della forza muscolare in miometria).

Ad oggi, sono stati sottoposti a screening neonatale per SMA in Toscana e Lazio circa 64000 neonati e sono stati identificati 13 soggetti affetti da SMA, di cui 5 in Toscana. Di questi ultimi, due neonati hanno 2 copie di copie di SMN2 ed hanno iniziato precocemente trattamento specifico con Nusinersen; due hanno 4 e 6 copie di SMN2 rispettivamente e sono in regolare follow-up senza presentare al momento segni clinici o strumentali di patologia. Un neonato recentemente identificato, pur avendo 3 copie di SMN2, presentava già al richiamo segni clinici di malattia (ipotonia assiale, fascicolazioni lingua e riduzione riflessi osteotendinei) ed è in corso iter per terapia genica.