



## SCHEDA A

**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**

### **ATROFIE MUSCOLARI SPINALI - RFG050**

*Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)  
vedi [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it)*

#### **PROPONENTE: MEDICO RESPONSABILE DEL PDTA**

Prof. Gabriele Siciliano  
U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Referenti U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dott.ssa Giulia Ricci  
Dott.ssa Erika Schirinzi

#### **Estensori del documento**

Dr.ssa Giulia Ricci, U.O. Neurologia, AOU Pisana,  
Prof. Fabio Giannini, AOU Senese,  
Dr.ssa Maria Alice Donati, AOU Meyer,  
Prof.ssa Roberta Battini, IRCCS Stella Maris,  
Dr. Filippo Maria Santorelli, IRCCS Stella Maris,  
Dr.ssa Maria Adelaide Caligo, S.O.D. Genetica Molecolare, AOU Pisana,  
Prof.ssa Alessandra Renieri, Genetica Medica, AOU Senese,  
Dr.ssa Benedetta Toschi, SOD Genetica Medica, AOU Pisana,  
Prof. Laura Carrozzi, U.O. Pneumologia, AOU Pisana,  
Prof. Carmelo Chisari, Neuroriabilitazione, AOU Pisana,  
Dr.ssa Maria Lacorte, Medicina Generale, AOU Pisana,  
Dr. Paolo Malacarne, Anestesia e Rianimazione PS, AOU Pisana,  
Prof. Angelo Gemignani, U.O. Psicologia Clinica, AOU Pisana,  
Prof. Michele Emdin, U.O.C. Cardiologia e Medicina Cardiovascolare, Fondazione G. Monasterio,  
Prof. Bruno Fattori, U.O. Otorinolaringoiatria, AOU Pisana,  
Dr.ssa Elisabetta Pelo, SOD Diagnostica genetica, AOU Careggi,



**Associazioni coinvolte**

**Associazione "Famiglie SMA"**

Presidente: Daniela Lauro

Referente per la Toscana: Simone Pastorini

n. verde: Stella 800589738

**A.S.A.M.S.I. - Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili**

Referente per la Toscana: Maria Letizia Solinas

**U.I.L.D.M. - Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare**

Referente per la Toscana: Enzo Marcheschi

**VALENZA IN AMBITO PEDIATRICO: SI**

**VALENZA IN AMBITO ONCOLOGICO: NO**



## 1. Definizione

Le atrofie muscolari spinali sono patologie neuromuscolari di natura genetica, caratterizzate da debolezza muscolare progressiva secondarie alla degenerazione e alla perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo, con conseguente deficit di forza muscolare, ipotonia e atrofia muscolare, areflessia profonda.

L'espressione clinica è molto variabile, includendo sia forme infantili severe a prognosi infausta con ridotta aspettativa di vita, sia forme ad esordio in età infantile-giovane adulta e fenotipo da moderato-severo a quadri clinici più lievi. Possiamo distinguere le forme legate alla delezione del gene SMN1 (copia telomerica) sul braccio lungo del cromosoma 5 (SMA 5q) e le forme non legate al cromosoma 5 (SMA non 5q).

Oggetto di questo PDTA è la forma più comune di atrofia muscolare spinale sia dell'età infantile che dell'età adulta: la SMA 5q (anche denominata MALATTIA DI WERDNIG-HOFFMANN, MALATTIA DI KUGELBERG-WELANDER).

## 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

### *Criteri clinici SMA-5q*

Il PDTA in oggetto si intende applicabile in presenza di un quadro clinico caratterizzato da progressiva debolezza e atrofia muscolare a prevalente distribuzione prossimale e riconducibile ad interessamento del motoneurone inferiore. In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, si identificano (Kolb and Kissel, 2015) quattro sottotipi clinici: SMA tipo 1 (45% dei casi): esordio alla nascita o nei giorni successivi senza acquisizione della posizione seduta; SMA tipo 2 (20% dei casi): esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita, senza acquisizione della deambulazione autonoma; SMA tipo 3 (30% dei casi): esordio clinico dopo 18 mesi di vita, la deambulazione autonoma viene acquisita anche se può essere persa con la progressione della malattia in età infantile o giovane-adulta nelle forme più severe; SMA tipo 4: esordio in età adulta dopo la terza decade.

Esiste anche una forma estremamente grave definita SMA tipo 0, con esordio intrauterino e con alla nascita ipotonia diffusa, possibili contratture articolari e insufficienza respiratoria; sopravvivenza ridotta a poche settimane.

### *Criteri strumentali*

Elettromiografia indicativa di un processo neurogeno a prevalente espressione cronica riferibile a una neuronopatia.

### *Criteri laboratoristici*

Condizioni rispondenti alle caratteristiche di cui sopra e caratterizzate da livelli di creatinfosfochinasi (CK) plasmatica: normale o al più modicamente elevata; come talora segnalato in letteratura.

## 3. Criteri diagnostici

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

### ELEMENTI CLINICI

#### *SMA 5q*

- 1) SMA tipo 1 (45% dei casi): esordio alla nascita o nei giorni successivi, comunque entro il sesto mese di vita. con un quadro clinico caratterizzato da conservazione mimica facciale e dei muscoli oculari a fronte di un grave deficit di forza generalizzato con ipotonia, pianto debole, difficoltà nella suzione, torace a campana (debolezza dei muscoli intercostali con relativo risparmio del diaframma), riflessi osteo-tendinei (ROT)



- assenti, assenza di movimenti antigravitari, distress respiratorio, respirazione paradossa; non viene mai acquisita la posizione seduta.
- 2) SMA tipo 2 (20% dei casi): esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita; quadro clinico caratterizzato da ritardo nelle acquisizioni motorie e non acquisizione della stazione eretta autonoma, ipotonia e ipotrofia muscolare, deficit di forza muscolare assiale e prossimale maggiore agli arti inferiori, atrofia linguale con fascicolazioni, risparmio della muscolatura facciale e oculare, lassità legamentosa delle articolazioni interfalangee.
  - 3) SMA tipo 3 (30% dei casi): esordio clinico dopo 18 mesi di vita (forma 3a: esordio tra i 18 mesi e i 3 anni, forma 3b esordio dopo i 3 anni), con ipotonia e ipotrofia muscolare, progressivo deficit di forza muscolare prossimale, all'esordio prevalente a carico del cingolo pelvico (frequenti cadute, difficoltà nei trasferimenti posturali o nel salire le scale), ROT ridotti/assenti. L'evoluzione clinica è molto variabile, da forme più severe con progressiva perdita della deambulazione autonoma in età infantile/giovane adulta e coinvolgimento anche degli arti superiori, con progressione prossimo-distale, a forme più lentamente progressive.
  - 4) SMA tipo 4: forma ad esordio tardivo in età adulta, in seconda o terza decade di vita. Debolezza muscolare prevalentemente prossimale, ipotrofia muscolare, ROT ridotti/assenti.

Sulla base del sottotipo clinico, il quadro clinico comprende quadri più severi con grave disabilità motoria, deformazioni osteoarticolari, scoliosi e insufficienza respiratoria, a forme con lieve-moderata disabilità.

#### ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

- Il test diagnostico di I livello da eseguire in un paziente con diagnosi clinica di SMA è l'analisi MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per riscontrare l'assenza in omozigosi dell'esone 7 del gene SMN1 (associato o non all'assenza dell'esone 8). L'assenza in omozigosi del gene SMN1 può essere dovuta alla delezione del gene SMN1 oppure alla conversione genica del gene SMN1 nel gene SMN2.
- Se il paziente presenta una sola copia del gene SMN1, ed il sospetto clinico di SMA persiste, il test diagnostico di II livello prevede la ricerca di varianti puntiformi nel gene SMN1 mediante analisi di sequenza delle regioni codificanti (esoni 1-8) e delle regioni introniche fiancheggianti.
- Valutazione del rischio di ricorrenza di altri casi di SMA all'interno della famiglia. Nei familiari di un probando con assenza in omozigosi del gene SMN1 il test da eseguire è l'analisi MLPA per l'identificazione dei soggetti con una sola copia del gene SMN1 (portatori sani).
- Valutazione per lo stato di portatore. L'analisi MLPA per l'identificazione di eventuali portatori sani deve essere eseguita anche nei partners di soggetti con una sola copia del gene SMN1, per valutare il rischio riproduttivo per SMA in ambito di consulenza genetica.
- Valutazione riguardo alla possibile diagnosi prenatale e alla pianificazione di future gravidanze, è possibile eseguire la diagnosi prenatale attraverso l'analisi MLPA e/o l'analisi di sequenza del gene SMN1, quando il genotipo dei genitori è noto. È obbligatoria l'analisi per escludere la possibile contaminazione di cellule materne nei tessuti fetali che si analizzano (villi coriali o amniociti).
- Valutazione obbligatoria del numero di copie del gene SMN2, mediante analisi MLPA, necessario sia per valutare l'indicazione a terapia con Nusinersen sia come valore prognostico per possibile correlazione con il fenotipo clinico.

#### Screening neonatale

In Toscana è possibile effettuare screening neonatale per la diagnosi di SMA 5q.

Lo screening neonatale della SMA è stato inserito da settembre 2021 nell'ambito del programma di screening neonatale esteso regionale (DGRT n. 796/2021) a conclusione di un progetto pilota attivato nei punti nascita toscani da marzo 2020 ed è coordinato dall'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze.

Tra le 48 e le 72 ore di vita del neonato, vengono prelevate piccole gocce di sangue dal tallone al fine di effettuare il test genetico per la SMA 5q.



#### DATI LABORATORISTICI

Livelli di creatinfosfochinasi (CK) plasmatica: normale o poco elevata; come comunque segnalati in letteratura in casi di SMA 5q, differenziando in tal modo dalle patologie primitivamente muscolari.

#### ELEMENTI STRUMENTALI

Elettromiografia: neurogena, tipicamente con potenziali di unità motoria di durata e ampiezza aumentate e reclutamento ridotto durante contrazione volontaria, scarsa attività di denervazione a riposo.

#### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

*Risonanza magnetica nucleare (RMN) encefalo e midollo:* in casi selezionati per la diagnosi differenziale, specie nelle forme ad esordio giovanile/adulto.

#### CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Insufficienza respiratoria di tipo restrittivo, scoliosi, retrazioni tendinee, disturbi gastrointestinali, disfagia.

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO DIAGNOSTICO

Vedi SCHEDA B

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO DI CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

Vedi SCHEDA B

## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

Non sono attualmente disponibili terapie farmacologiche risolutive, ma sono disponibili trattamenti che possono determinare un miglioramento clinico.

Terapia eziopatogenetica			
Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
*Nusinersen 12 mg - soluzione iniettabile per uso intratecale, flaconcino da 5 mL	4 dosi di carico ai Giorni 0, 14, 28 e 63. Successivamente, una dose di mantenimento deve essere somministrata una volta ogni 4 mesi.	Indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in paziente con diagnosi geneticamente accertata (mutazioni nel gene SMN1). Il trattamento con Nusinersen deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi.	Insorgenza di eventi avversi o effetti collaterali
Onasemnogene abeparvovec 1,1 x 10 <sup>14</sup> vg/kg soluzione per	Unica infusione endovenosa calcolata in base al peso del paziente.	Pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure	/



infusione endovenosa	Terapia profilattica con prednisolone 1 mg/kg/die (o equivalenti) per via orale dalle 24 precedenti all'infusione di Onesamnogene e per i successivi 30 giorni (eventuali modifiche del dosaggio e la successiva progressiva riduzione fino a sospensione verranno valutate e decise dal medico curante)	- pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2 Bambini entro i primi 6 mesi di vita, peso inferiore a 13,5 kg  Assenza di Anticorpi anti-AAV9 (titolo < 1:50)	
**Risdiplam, sciroppo assunto per via orale o tramite SNG o PEG	1 volta al giorno in base all'età e la peso: 2 mesi a 2 anni; 0.20 mg/kg ≥2 anni < 20 kg: 0.25 mg/kg ≥2 anni ≥ 20 kg: 5 mg	Indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da due mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2. (Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale)	Insorgenza di eventi avversi o effetti collaterali
Salbutamolo	2 mg x 3-4/die	Assenza di controindicazioni; holter ECG normale	Effetti collaterali, non tolleranza
Broncodilatatori (terapia inalatoria)	/	/	Secondo parere clinico
Supplementi nutrizionali orali	A cicli	Durante il decorso di malattia, sin dalle fasi iniziali	Secondo parere clinico
<b>Raccomandazioni terapeutiche</b>			
Vaccino antinfluenzale		Pazienti non deambulanti e/o e/o con insufficienza respiratoria	
Vaccino anti SARS Cov2		Pazienti con diagnosi di SMA tipo 1, 2, 3 e 4 di età > 12 anni	Secondo indicazioni governative/AIFA

\* Farmaco sottoposto a monitoraggio AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmacisottoposti-monitoraggio>) Classificazione ai fini della fornitura (Determina AIFA 1611 del 25/09/2017): medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Nella Regione Toscana sono stati individuati i seguenti Centri abilitati ad effettuare il trattamento con Nusinersen:

- Neurologia Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana per i pazienti di età adulta;
- Ospedale Pediatrico Meyer- Firenze per i pazienti di età pediatrica.



**\*\* In data 19 giugno 2021 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale, n. 145, la Determina AIFA di classificazione in Cnn del medicinale a base di Risdiplam, ai sensi dell'articolo 12 comma 5 della legge 8 Novembre 2012, n. 189. La Determina è entrata in vigore il 20 giugno 2021.**

**Indicazioni terapeutiche: il Risdiplam è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da due mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2. AIFA dovrà concordare le norme di rimborsabilità e quel punto sarà prescrivibile secondo le indicazioni.**

#### INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Trials clinici e prospettive terapeutiche: L'offerta terapeutica patologia-specifica è inoltre sottoposta alla eventuale presentazione di terapie innovative genetico-molecolari in fase sperimentale. Vi sono al momento in corso trials clinici (<https://clinicaltrials.gov>).

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO "TERAPIA" PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR PER LE TERAPIE NEUROLOGICHE STANDARD (Vedi SCHEDA B).

Per le terapie di pertinenza extraneurologiche e per propria competenza pneumologica (eventualmente allargabile ad altri presidi di rete di volta in volta indicati dai referenti di rete ed opportunamente valutati) vedi schema sottostante.

STRUTTURA AZIENDALE	REFERENTE
AOU Pisana Pneumologia	Prof.ssa Laura Carrozzi Dott. Marco Gherardi Dott. Massimiliano Serradori
AOU Meyer, Firenze Pneumologia e Fisiopatologia respiratoria	Dott. Enrico Lombardi
AOU Meyer, Firenze, Centro SIDS	Dott. Niccolò Nassi
AOU Senese Malattie dell'Apparato respiratorio	Dott.ssa Flora Anna Cimmino

#### INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	Indicazioni
Chirurgia della scoliosi	Scoliosi progressiva e severa, impossibilità al mantenimento della posizione seduta, dolori conseguenti alla postura obbligata e/o ai decubiti ad essa correlati.
Intervento per retrazioni tendinee	Retrazioni che limitino le abilità motorie residue e/o dolorose.
Gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) o gastrostomia chirurgica	Grave disfagia e difficoltà ad alimentarsi, rischio di inalazione e polmoniti <i>ab ingestis</i> .
Tracheostomia	Insufficienza respiratoria con mancata/inadeguata risposta alla ventiloterapia meccanica non invasiva.

#### INFORMAZIONI AGGIUNTIVE (eventuali, limitatamente agli interventi chirurgici)

L'ispezione della colonna vertebrale dovrebbe essere condotta come parte dell'esame clinico di routine. Quando si sospetta la cifoscoliosi sul test di piegamento in avanti in posizione seduta o in piedi, una radiografia del rachide in proiezione anteriore e laterale dovrebbe essere eseguito per definire e quantificare l'estensione della deformità



spinale. Per i pazienti SMA 1 e 2, una scoliosi  $>20^\circ$  deve essere monitorata ogni 6 mesi fino alla maturità scheletrica e ogni 12 mesi dopo la maturità scheletrica.

Chirurgia della scoliosi: La decisione di correggere chirurgicamente la scoliosi si basa principalmente sul grado della curva (angolo di Cobb  $\geq 50^\circ$ ) e la velocità di progressione ( $\geq 10^\circ$  all'anno). Altri fattori da tenere in considerazione sono la diminuzione della funzione respiratoria, la deformità gabbia toracica e effetti avversi sulla mobilità funzionale. I test di funzionalità polmonare debbono essere considerati come parte della valutazione preoperatoria per determinare il rischio chirurgico e la gestione respiratoria post-operatoria.

Il trattamento chirurgico della scoliosi deve essere effettuato possibilmente dopo i 4 anni di età.

Nei bambini in crescita, vengono utilizzate barre di crescita controllate magneticamente. Dopo i 12 anni, è indicata fusione della colonna vertebrale posteriore. Necessario che siano lasciati uno-due livelli lombari che permettano l'accesso intratecale per la terapia (v. Terapie).

Instabilità dell'anca: L'instabilità dell'anca è comune in pazienti con SMA. Diversi studi hanno dimostrato che la correzione chirurgica è raccomandata solo nei pazienti in cui si associa componente dolorosa significativa.

Contratture: Gestione chirurgica delle contratture agli arti superiori o inferiori quando sono causa di dolore o compromettono la funzionalità motoria residua.

## PIANO RIABILITATIVO

### PREMESSA/INTRODUZIONE

In letteratura è riportata una crescente evidenza dell'efficacia di un approccio riabilitativo che preveda regolari sessioni di terapia fisica in quanto in grado di modificare in senso positivo l'evoluzione naturale della malattia, in tutte le forme di malattia (SMA 1,2,3): un intervento riabilitativo deve prevedere posizionamento e rinforzo, stretching, promuovere le funzioni motorie residue.

È raccomandabile una valutazione fisiatrica e fisioterapica presso il Centro di riferimento e successivi contatti con i Servizi Territoriali di fisioterapia e fisioterapia per stesura e condivisione del piano abilitativo per il paziente. L'intervento fisioterapico deve essere finalizzato a massimizzare la mobilità, prevenire le contratture e alleviare eventuale dolore. Rivalutazione frequente del paziente e del programma riabilitativo, con eventuale prescrizione di ortesi/ausili e rimodulazione del progetto riabilitativo sulla base degli obiettivi individuati.

<b>Tipo intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Fisioterapico, terapia occupazionale, psicomotricità	Controllo delle retrazioni, utilizzo della funzionalità motoria residua, educazione posturale
Ortesi della colonna	Scoliosi
Ausili (carrozzina a comando elettronico anche sotto i 5 anni dopo valutazione medica, domotica)	Autonomia, favorire lo sviluppo psicomotorio, i processi di individuazione nel bambino, la socializzazione, etc...
Intervento logopedico	Per la deglutizione e per permettere la comunicazione
Assistenza alla tosse (manuale e/o con incentivatore meccanico)	PCF $< 270$ L/min
Ventilazione meccanica non invasiva	In presenza di sintomi di ipoventilazione diurna o notturna  Anche in assenza di sintomi significativi, quando: - $pCO_2 > 45$ mm Hg nella veglia - alterazioni dello studio del sonno (polisonnografia/saturimetria/capnografia)





	Per facilitare estubazione dopo malattia critica o sedazione/anestesia per interventi
--	---

#### INFORMAZIONI AGGIUNTIVE (piano riabilitativo)

##### **Pazienti non in grado di stare seduti:**

Valutazione: controllo posturale, scoliosi, dislocazione delle anche, deformità del torace, compliance a mantenere la posizione seduta; intervento: uso quotidiano dei sistemi di sedute, posturale e supporti di posizionamento, rinforzi toracici e cervicali rinforzo per il supporto della testa. Il rinforzo toracico statico dovrebbe aver incorporato modifiche per supporto respiratorio compreso ritagli addominali. Per essere efficaci, le ortesi dovrebbero essere applicate per più di 60 minuti per la notte.

Durata della sessione per allungamento e tipo di movimento efficace dipende da specifici bisogni del paziente, articolazioni e dagli obiettivi della riabilitazione.

*Retrazioni.* Allungamento: uso quotidiano di ortesi per gli arti inferiori per lo stretching e per promuovere la funzione e la gamma di movimento. Ortesi statiche, Immobilizzatori del ginocchio e stecchette per le mani sono consigliati per il posizionamento e l'allungamento. La frequenza minima per lo stretching è 3–5 volte a settimana.

*Debolezza muscolare.* Promuovere la funzione e la mobilità. Utilizzo di sedili e sistemi di mobilità. Consigliati giocattoli con interruttori, sonagli leggeri. Equipaggiamento per il bagno, letti adattati. Controlli ambientali e dispositivi di localizzazione dell'occhio per computer e comunicazione. Le sedie a rotelle dovrebbero essere reclinabili / inclinabili, sistemi di seduta adeguati.

##### **Pazienti capaci di stare seduti:**

Valutazione: controllo posturale, deformità del piede e del torace, scoliosi e inclinazione del bacino, dislocazione dell'anca. Il rinforzo toracico è raccomandato per la postura e per promuovere la funzione.

Il rinforzo cervicale è spesso usato come supporto per la testa sicurezza e trasporto. Le ortesi devono essere indossate per più di 60 minuti a durante la notte. La frequenza minima per il rinforzo: 5 volte / settimana.

Retrazioni: allungamento-Stretching regolare per segmenti noti per essere a rischio per le retrazioni: anca, ginocchio e caviglia, polso e mano. Frequenza minima per stretching: 5-7 volte / settimana

Promuovere la funzione e la mobilità.

Utilizzo di sedili e sistemi di mobilità. Raccomandare nuoto, e sport su sedia a rotelle.

I pazienti dovrebbero avere sedie a rotelle elettriche / elettriche personalizzate con supporto posturale. L'opzione di inclinare e / o reclinare e un elevatore di sedile può essere necessario nei pazienti più deboli.

Le sedie a rotelle manuali leggere sono ideali per promuovere l'auto-propulsione nei pazienti più forti.

Stretching: frequenza minima: 2-3 volte a settimana, ottimale: 3-5. Mantenere la flessibilità attraverso lo stretching assistito attivo e includere l'uso di ortesi in base alle esigenze specifiche. Le ortesi degli arti inferiori sono utilizzate per la postura e la funzione di caviglia e ginocchio, possono essere usati rinforzi toracici per promuovere postura in posizione seduta.

## 5. Aspetti assistenziali

### **5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative**

La "transizione" è processo di passaggio dall'età pediatrica a quella adulta, che coinvolge gli individui di età compresa tra i 13 e i 25 anni, e tutti coloro che gravitano intorno al soggetto, quali familiari e operatori sanitari. I pazienti in età di transizione presentano bisogni d'assistenza specifici. La "transitional care" costituisce un passaggio delicato all'interno del percorso di cura che può influire sull'aderenza ai trattamenti e sulla salute globale del paziente, dagli aspetti clinici a quelli socio-relazionali.



È raccomandabile che i centri di riferimento pediatrici che hanno in carico i pazienti (AOU MEYER FIRENZE-MALATTIE METABOLICHE E MUSCOLARI EREDITARIE, IRCCS STELLA MARIS-NEUROSCIENZE ETÀ EVOLUTIVA) prendano contatto con le Neurologie Centri referenti regionali per la condivisione del caso clinico e la futura presa in carico.

### **5.2 Ulteriori aspetti assistenziali: percorso genere specifico (medicina di genere), supporto psicologico, cure palliative, etc.**

I pazienti e i loro familiari sono a maggior rischio di depressione e ansia, in particolare nei punti di transizione della cura principale nella progressione della malattia. L'équipe neuromuscolare dovrebbe includere un clinico della salute mentale (cioè psicologo o psichiatra) che abbia una formazione specialistica ed esperienza nell'assistenza a famiglie e individui con condizioni mediche o di sviluppo neurologico croniche. Ad ogni valutazione presso il centro neuromuscolare, dovrebbero essere valutati la salute mentale e la qualità della vita.

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

### **5.3 Gestione delle urgenze**

Paziente con SMA nel corso di evoluzione di malattia va incontro ad un quadro di progressiva compromissione della funzione respiratoria, per cui necessita di supporto ventilatorio non invasivo, e possibili difficoltà deglutorie. Il coinvolgimento della funzione respiratoria e deglutoria è variabile a seconda del tipo di forma clinica e della gravità del fenotipo. Tali complicanze rappresentano i principali fattori prognostici in termini di outcome di malattia. Il follow-up e la presa in carico multidisciplinare è finalizzata al monitoraggio e alla cura tempestiva con presidi terapeutici/ausili di supporto (es. VMNI, incentivatore alla tosse, supporto nutrizionale). Con l'evoluzione di malattia può essere indicato il ricorso a procedure di supporto invasive, quali la PEG o la tracheotomia, da valutare in elezione. In questa fase di malattia è però possibile che il paziente vada incontro ad uno scompenso acuto, ad esempio per processo infettivo con crisi respiratoria, o inalazione con polmonite *ab ingestis*, che necessita in regime d'urgenza di una gestione specialistica multidisciplinare. È pertanto auspicabile che nei centri di riferimento e nei presidi territoriali venga identificato un team dedicato, che coinvolga le figure del neurologo di riferimento, rianimatore, pneumologo che possano essere contattati come esperti di supporto alla gestione dell'urgenza.

## **6. Controlli/monitoraggio**

### **ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO**

<b>Esame/procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Spirometria	Ogni 6 mesi nelle SMA 2-3
Radiografia (Rx) del rachide	Ogni 6 mesi prima della maturità scheletrica, ogni 12 mesi dopo maturità scheletrica, sulla base delle indicazioni cliniche/grado di scoliosi
Studio deglutizione FEES	In caso di disfagia e/o calo ponderale



## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

### PREMESSA/INTRODUZIONE

Dopo la diagnosi, lo specialista Neuropsichiatra infantile/Pediatra neuromuscolare/Neurologo neuromuscolare rivestirà il ruolo di specialista di riferimento, assumendosi la responsabilità generale della cura del paziente con SMA e coordinando l'approccio multidisciplinare necessario per la gestione delle complicanze e co-morbilità legate alla patologia neuromuscolare e alla sua storia naturale, con il supporto e coinvolgimento del Medico di Famiglia.

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Neuropsichiatra infantile/Pediatra neuromuscolare	Regolare follow-up, in base al quadro clinico, almeno ogni 6 mesi
Neurologo	Regolare follow-up, in base al quadro clinico, almeno ogni 6 mesi
Genetista (counseling genetico)	Al momento della diagnosi. In caso di consulenza riproduttiva/gravidanza
Pneumologo	Ogni 3 mesi nella SMA 1, ogni 6 mesi nelle SMA 2-3
Nutrizionista	Ogni 3-6 mesi nei bambini più piccoli, ogni 12 mesi nei bambini più grandi. Valutazione della difficoltà nella masticazione/deglutitorie, controllo del peso corporeo, disturbi gastrointestinali
Otorinolaringoiatra	Valutazione in caso di difficoltà deglutitorie, disfagia
Chirurgo Ortopedico	Valutazione/Correzione scoliosi
Fisiatra	Almeno una volta all'anno
Psicologo	Regolare follow up, in base al quadro clinico
Gastroenterologo	In caso di complicanze gastrointestinali
Intensivista/anestesista/rianimatore	In base al quadro clinico
Neuroradiologo	Necessità di infusione intratecale radiologicamente guidata.
Odontoiatra	Secondo indicazioni cliniche
Ginecologo	In caso di gravidanza, monitoraggio e pianificazione del parto

### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

Per quanto concerne le visite di controllo/monitoraggio di neurologo, neuropsichiatra infantile, pediatra neuromuscolare, le strutture e i referenti coinvolti sono gli stessi abilitati al ruolo di "TERAPIA" per inserimento piano terapeutico RTMR (Vedi SCHEDA B).

Per le visite di controllo/monitoraggio, di pertinenza extraneurologica, di seguito sono riportate le strutture e i referenti coinvolti.



STRUTTURA AZIENDALE	REFERENTE/EMAIL
AOU Pisana	<b>Pneumologo:</b> Prof.ssa Laura Carrozzi, <b>Fisiatra:</b> Prof Carmelo Chisari, Dott.ssa Stefania Dalise, <b>Medico Genetista:</b> Dott.ssa Benedetta Toschi, <b>Ortopedico:</b> Prof. Michele Scaglione, <b>Gastroenterologo:</b> Prof. Massimo Bellini, <b>Otorinolaringoiatra:</b> Prof. Bruno Fattori, Dott.ssa Amelia Santoro, <b>Fisioterapista respiratorio:</b> Dott.ssa Soukyoung Strambi, <b>Anestesista:</b> Dott. Paolo Malacarne, <b>Oculista:</b> Prof. Michele Figus, <b>Dentista/ortodontista:</b> Prof.ssa Maria Rita Giuca, <b>Psicologo:</b> Prof. Angelo Gemignani, <b>Ginecologo:</b> Dott. Pietro Bottoni, <b>Neuroradiologo:</b> Dott. Dario Lauretti, Dott. Alessandro Grigolini
IRCCS Stella Maris- Neuroscienze Età Evolutiva	<b>Fisioterapista/neuropsicomotricista:</b> Silvia Frosini, <b>Logopedista:</b> Elena Moretti, <b>Psicologo:</b> Paola Cristofani,
AOU Careggi	<b>Pneumologia:</b> Prof. Federico Lavorini,
AOU Meyer Firenze- Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie	<b>Pneumologo:</b> Enrico Lombardi, <b>Centro SIDS:</b> Niccolò Nassi, <b>Fisioterapista</b> (terapista motorio, respiratorio ed occupazionale, logopedista) <b>Psicomotricista:</b> Laura Baroni, <b>Cardiologo:</b> Silvia Favilli <b>Ortopedico:</b> Giovanni Beltrami, <b>ORL:</b> Franco Trabalzini, <b>Nutrizionista:</b> Laura Chiesi, <b>Psicologo:</b> Francesca Maffei,
AOU Senese	<b>Pneumologo:</b> Dott.ssa Flora Anna Cimmino. <b>Otorinolaringoiatra:</b> Dott.ssa Chiara Mezzedimi,
AUSL Toscana Sud Est Arezzo-Neurologia	<b>Pneumologo:</b> Giuseppina Ciarleglio, Raffaele Scala, Paolo Vivoli <b>Logopedista:</b> Mariangela Quinti <b>Nutrizionista:</b> Daniela Tozzuoli <b>Fisioterapista:</b> Paola Paulesu
AUSL Toscana Nord Ovest Lucca-Neurologia	<b>Pneumologo:</b> Alessandro Monacci, <b>ORL:</b> Roberta Vannucchi,

#### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

<b>Dati anamnestici e di base</b>
Scheda anagrafica, età esordio, diagnosi clinica, diagnosi molecolare
<b>Dati legati al singolo controllo clinico</b>
Esame delle funzioni motorie (scale cliniche) Complicanze legate alla malattia (funzione respiratoria, deglutizione, complicanze ortopediche)

Per ogni paziente in follow-up è necessario periodicamente raccogliere dati di decorso clinico almeno relativamente ai principali indicatori prognostici:



- Autonomia funzionale: in base all'età e al fenotipo clinico, score clinici Hammersmith Functional Motor Scale, The Revised Upper Limb Module (RULM), CHOP INTEND, Motor milestones HINE.
- Episodi "critici" (respiratori)
- Introduzione della ventilazione meccanica/tracheostomia
- Necessità di PEG

#### **ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO**

<b>Caratteristica monitorata</b>	<b>Indicatore</b>	<b>Resp.le Rilevazione ed elaborazione</b>	<b>Strumenti Rilevazione</b>	<b>Frequenza Rilevazione ed elaborazione</b>	<b>Responsabile Analisi Dati</b>
Pz che accedono al percorso	N° paz che accedono al percorso annualmente	Dott.ssa Giulia Ricci, Dott.ssa Erika Schirinzi	ARS, registro malattie rare	annuale	Referente del PDTA Prof. Gabriele Siciliano

<b>Caratteristica monitorata</b>	<b>Indicatore</b>	<b>Resp.le Rilevazione ed elaborazione</b>	<b>Strumenti Rilevazione</b>	<b>Frequenza Rilevazione ed elaborazione</b>	<b>Responsabile Analisi Dati</b>
Prestazioni/tipologia di accertamenti	Erogazione di prestazioni/tipologia di accertamenti secondo quanto indicato dal PDTA	Dott.ssa Giulia Ricci, Dott.ssa Erika Schirinzi	ARS, registro malattie rare	annuale	Referente del PDTA Prof. Gabriele Siciliano

#### **7. Ulteriori informazioni**

##### **CRR specifici e Centri afferenti a Reti Europee ERN per la patologia presenti nelle Aziende**

**AOU Pisana**, Neurologia universitaria

CENTRO DI COORDINAMENTO REGIONALE MALATTIE RARE - CCMR MALATTIE NEUROMUSCOLARI

<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/345/>

Centro afferente e Centro Coordinatore Nazionale ERN Euro-NMD (<https://ern-euro-nmd.eu>)

**AOU Senese**, Clinica Neurologica e Malattie Neurometaboliche

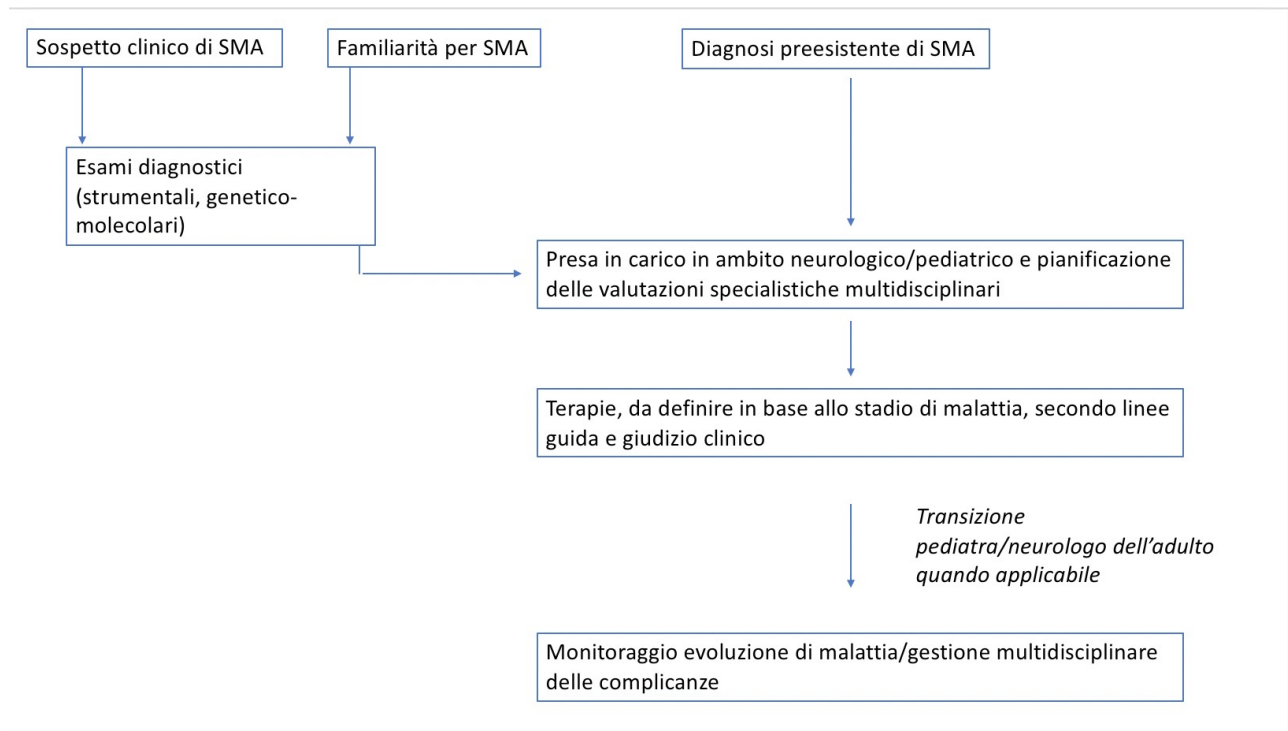
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Motorie, Centro afferente ERN Euro-NMD

##### **Modalità di Aggiornamento e sua periodicità**

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che la revisione va effettuata almeno ogni 2 anni.



## 8. Algoritmo



## Referenze

- Finkel et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 197–207
- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* (2015) 33(4): 831–846.
- Mercuri et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 103–115

**PDTA ATROFIE MUSCOLARI SPINALI – CODICE ESENZIONE: RFG050**

**TOT. CASI IN RTMR: 132 – AGGIORNAMENTO AL 16.03.2023**

ENTE	PRESIDIO	TOT CASI PRESIDIO	RUOLI ASSEGNATI DAL PDTA	REFERENTE/I
AOU PISA	NEUROLOGIA UNIVERSITARIA	50	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Gabriele Siciliano Giulia Ricci <b>CCMR</b>
AOU MEYER	MALATTIE METABOLICHE E MUSCOLARI EREDITARIE	23	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Michele Sacchini Chiara Ticci
IRCCS STELLA MARIS	NEUROSCIENZE ETA' EVOLUTIVA	21	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Roberta Battini Guja Astrea (UOC Neuropsichiatria Infantile 1-B)
AOU PISA	SOD GENETICA MOLECOLARE	14	DIAGNOSI GENETICA	Maria Adelaide Caligo
AUSL SE AREZZO	NEUROLOGIA	11	TERAPIA CONTROLLO	Laura Insana Eleonora Innocenti Giovanni Linoli
AOU CAREGGI	NEUROLOGIA 1	5	DIAGNOSI TERAPIA CONTROLLO	Sandro Sorbi Sabrina Matà
AUSL C PRATO	NEUROLOGIA	5	TERAPIA CONTROLLO	Patrizia Piersanti Pasquale Palumbo

SCHEDA B – SOLO RUOLI (sintesi)

ENTE	PRESIDIO	TOT CASI PRESIDIO	RUOLI ASSEGNATI DAL PDTA	REFERENTE/I
AOU SIENA	UOC NEUROLOGIA E NEUROFISIOLOGIA CLINICA	4	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Alessandro Rossi Nila Volpi
AUSL NO LUCCA	NEUROLOGIA	4	TERAPIA CONTROLLO	Daniele Orsucci
AOU SIENA	GENETICA MEDICA	3	DIAGNOSI GENETICA	Alessandra Renieri
AOU SIENA	UOC CLINICA NEUROLOGICA E MALATTIE NEUROMETABOLICHE	2	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Nicola De Stefano
AOU CAREGGI	NEUROLOGIA 2	1	DIAGNOSI TERAPIA CONTROLLO	Luca Massacesi Alessandro Barilaro
AOU CAREGGI	DIAGNOSTICA GENETICA		DIAGNOSI GENETICA	Elisabetta Pelo
AUSL SE GROSSETO	NEUROLOGIA		TERAPIA CONTROLLO	Chiara Scarpini
AUSL NO LIVORNO	NEUROLOGIA		TERAPIA CONTROLLO	Alberto Pellegrinetti
AUSL NO PONTEDERA	NEUROLOGIA		TERAPIA CONTROLLO	Maria Rosaria Maluccio