



## Linee di indirizzo per la formulazione di Piani Terapeutici Riabilitativi nelle cure integrate per i pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA)

### Epidemiologia

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare genetica rara autosomica recessiva che interessa prevalentemente l'età pediatrica. E' causata dalla degenerazione e dalla perdita dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco con conseguente grave atrofia e debolezza muscolare.

L'incidenza della malattia è variamente stimata da 1 affetto su 6.000-8.000 nascite, indipendentemente dal tipo (Osservatorio Malattie Rare). La prevalenza è stimata essere pari a 2,6 su 100.000 (Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases. Number 2. March 2016, Jones et al 2015).

### Patogenesi

La SMA è causata dalle mutazioni o dalle delezioni omozigoti del gene SMN1 sul cromosoma 5 – gene necessario alla produzione di una proteina chiamata SMN (survival of motor neurones = fattore di sopravvivenza dei motoneuroni). A questa mutazione del gene SMN1 corrisponde la riduzione dei livelli della proteina SMN. La proteina SMN è un polipeptide composto da 294 aminoacidi presente nel midollo spinale ed è fondamentale per la sopravvivenza dei motoneuroni.

Nei pazienti affetti da SMA, il gene SMN1 è assente o mutato, mentre almeno una copia del gene SMN2 è presente (Cusco et al., 2006). I livelli di proteina SMN prodotti dal gene SMN2 sono sufficienti per consentire alla maggior parte delle cellule di funzionare, ma non sufficienti per sostenere la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni spinali, portando così alla denervazione muscolare progressiva, degenerazione assonale e all'eventuale perdita di motoneuroni spinali.

### Sottotipi, quadri clinici e decorso

La storia naturale della SMA è caratterizzata da declino costante delle funzioni motorie acquisite in tutti i sottotipi clinici (Swoboda KJ, et al. J Child Neurol. 2007;22:957-66). In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, sono stati definiti quattro sottotipi:

- **tipo 1 (SMA1-58%):** la forma più grave, con esordio prima dei 6 mesi di vita, presenta una sopravvivenza inferiore a 2 anni, migliorata dalle procedure di ventilazione (tracheostomia), i bambini non raggiungono la capacità di sedersi o girarsi in modo autonomo;
- **tipo 2 (SMA2-29%):** con esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita, i pazienti possono sedersi in modo indipendente, ma mai stare in piedi o camminare e possono raggiungere l'età adulta;
- **tipo 3 (SMA3-3%):** con esordio tra l'infanzia e l'adolescenza, i pazienti sono in grado di stare in piedi, ma generalmente perdono la capacità di camminare intorno alla pubertà;
- **tipo 4 (SMA4-<1%):** la forma meno grave, con esordio nell'età adulta, si tratta della forma più lieve con generali difficoltà motorie.

La ridotta capacità respiratoria, può causare crisi notturne che spesso necessitano di ventilazione meccanica, sia di tipo non invasivo, sia, nei casi più gravi, dell'intervento di tracheostomia e collegamento ad un respiratore artificiale. I pazienti presentano inoltre difficoltà a tossire ed espettorare, con conseguente aumento del rischio di gravi infezioni respiratorie. Le difficoltà a carico della masticazione e deglutizione causano un aumentato rischio di soffocamento o di malnutrizione. Tali quadri possono richiedere supporti per l'alimentazione, come il sondino naso-gastrico o l'intervento di gastrostomia, ed il supporto di un nutrizionista. Altre complicanze includono reflusso gastro-esofageo, rallentato svuotamento gastrico e stitichezza.

Nei pazienti di tipo 2 e 3 non deambulanti e a rapida progressione, la scoliosi richiede importanti ausili personalizzati per la mobilità, ausili ortopedici e, spesso, interventi chirurgici di stabilizzazione della colonna; fratture e dislocazione parziale dell'anca sono complicanze comuni anche nei pazienti meno gravi. Questa patologia richiede assistenza professionale da parte di un team multidisciplinare esperto e terapie di supporto e palliazione, dispositivi, ausili.

### Diagnosi, prognosi e trattamento



La diagnosi si basa sulla storia e sull'esame clinico e può essere confermata dall'analisi genetica. Tuttavia, circa il 5% dei bambini con sintomi di SMA può avere un test genetico negativo e può richiedere ulteriori test diagnostici. Questi test possono includere uno studio elettromiografico (EMG) e/o una biopsia muscolare e esami ematici per escludere altre forme di malattia muscolare. La diagnosi differenziale si pone con la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari congenite, le miopatie congenite, la sclerosi laterale primitiva, la miastenia gravis e le malattie del metabolismo dei carboidrati. La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali.

La prognosi dipende dalla gravità della malattia, che si correla di solito con il tipo e l'età d'esordio: le forme a esordio più precoce si associano per lo più a una prognosi peggiore, mentre l'aspettativa di vita si avvicina alla norma nelle forme a esordio più tardivo. La morte può sopraggiungere a causa dell'insufficienza respiratoria e delle infezioni.

#### **Trattamenti disponibili**

Nella SMA l'andamento naturale della malattia peggiora l'aspettativa e le condizioni di vita dei bambini e delle loro famiglie. Recenti opportunità terapeutiche possono modificare il decorso della malattia e ridurre la progressione della stessa. Nusinersen è il primo farmaco disease-modifying treatment per la SMA che abbia dimostrato efficacia nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale sia nella funzione motoria che nella sopravvivenza, trasformando il decorso clinico della SMA. L'accesso a queste terapie è stato recentemente normato nella Regione Veneto con Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 131 del 27 ottobre 2017.

#### **Trattamenti riabilitativi integrati ed accesso ai servizi per i pazienti con SMA**

L'atrofia muscolare spinale pur essendo una malattia rara, rappresenta una delle principali cause genetiche di mortalità infantile. La storia naturale della SMA è caratterizzata da declino costante delle funzioni motorie acquisite in tutti i sottotipi clinici.

Alla luce dei recenti trattamenti farmacologici in grado di modificare il decorso della malattia, il cui esito risulta ancora enormemente impattante sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, si rende ancor più evidente la necessità di definire percorsi terapeutici riabilitativi specifici ed integrati i cui esiti vanno monitorati nel tempo.

La presa in carico di un paziente affetto da SMA da parte del team multispecialistico, che comprende medici specialisti, medici di assistenza primaria, infermieri, terapisti, assistenti sociali e familiari, risulta di fondamentale importanza per un'erogazione appropriata delle cure e dell'assistenza. Questa deve contemplare sia gli aspetti medici che quelli riabilitativi, assistenziali, psicologici e sociali del paziente e della sua famiglia. Il team di assistenza multidisciplinare/interdisciplinare, attraverso una pianificazione proattiva dell'assistenza con la famiglia, può supportare gli erogatori di servizi sanitari al fine di fornire cure ottimali nella propria comunità locale.

Per garantire la realizzazione di un adeguato percorso di presa in carico, a fronte della complessità assistenziale e della necessità di assicurare un coordinamento tra le varie tipologie di setting (ospedaliero e territoriale) e tra i diversi ambiti (sanitario e sociale), e i diversi erogatori (pubblico e privato accreditato) si ritiene necessario affidare il coordinamento del percorso riabilitativo di questi pazienti al Dipartimento funzionale di Riabilitazione Ospedale Territorio, così come definito dalla DGR n. 2634/2013 che ne disciplina la istituzione.

Detto dipartimento rappresenta, infatti, lo snodo reale del governo clinico, garantendo un approccio multidimensionale ai problemi, secondo una prospettiva sistemica ed un approccio multi ed interprofessionale, in un quadro organizzativo univoco qual è il "**percorso riabilitativo unico integrato**", assicurando appropriatezza delle cure, con interventi efficaci e sostenibili.

In conformità a quanto stabilito dalla LR. n. 23/2012 e DGR n. 763 del 14 maggio 2015, il Dipartimento coinvolgerà nel processo di presa in carico il Centro Regionale per le Malattie Rare ed i relativi Centri Interregionali di riferimento, e in particolare al Servizio di Cure Palliative Pediatriche dell'Azienda Ospedaliera di Padova, sia nella definizione dei percorsi clinico-assistenziali, sia nella valutazione funzionale e terapeutica dei pazienti in un'ottica di integrazione gestionale, assistenziale ed informativa, sia nel potenziamento delle competenze specifiche dei professionisti del team.



7f6e95d5



La presa in carico della singola persona avviene attraverso la definizione del **Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)**, elaborato a livello di team e che ha come responsabile il medico specialista in riabilitazione. Nel PRI si definiscono le aree di intervento specifico, gli obiettivi da raggiungere nel breve e medio periodo, i professionisti coinvolti e le modalità di presa in carico da parte dei professionisti e delle strutture, i setting, le metodologie e le metodiche riabilitative, i tempi di realizzazione e la verifica degli esiti funzionali.

Il medico specialista in riabilitazione, quale responsabile clinico del paziente, garantisce, anche attraverso il coinvolgimento dei professionisti appartenenti al team, un flusso costante di informazioni al paziente, alla famiglia, ai caregiver ed al medico di famiglia, nonché alle strutture interessate nella presa in carico.

La stesura e il monitoraggio del PRI prevedono la verifica dell'adeguatezza e degli esiti attesi con un periodico aggiornamento degli obiettivi raggiunti e da raggiungere e possono essere ratificati attraverso l'utilizzo di strumenti di integrazione e coordinamento delle cure quali l'UVMD e il care management infermieristico. Il PRI contempla anche la prescrizione personalizzata da parte dello specialista di riferimento di ausili per la mobilità, per la comunicazione e per l'autonomia la cui appropriatezza va verificata periodicamente e la cui disponibilità va monitorata insieme alle Unità Operative del Distretto da parte del responsabile del Dipartimento.

Il Dipartimento rappresenta, quindi, il centro unitario di collegamento funzionale fra tutte le strutture sia pubbliche, che private accreditate, per garantire livelli uniformi di assistenza e omogeneità di intervento all'interno della filiera assistenziale, attraverso una rilevazione organica e comparabile dei bisogni riabilitativi ed attraverso la definizione e progettazione integrata delle strategie di intervento. Integra funzioni ed attività sanitarie e sociali di riabilitazione, così come integra attività specifiche di ambito ospedaliero e territoriale, garantendo anche l'integrazione informativa attraverso lo strumento del fascicolo socio-sanitario elettronico.

Il Responsabile del Dipartimento funzionale di riabilitazione si fa garante di una forte integrazione organizzativa delle attività degli specialisti dei presidi pubblici e privati accreditati, secondo i principi di efficienza ed appropriatezza e garantisce l'erogazione delle prestazioni riabilitative pianificate all'interno della rete di offerta sia pubblica che privata.



7f6e95d5





7f6e95d5

