

*Titolo del progetto: **Ambulatorio multidisciplinare disfagia e nutrizione nella SMA***

*Responsabili clinici:*

Riccardo Masson – U.O.C. Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Claudia Dosi – U.O.C. Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

*Introduzione generale*

L'atrofia muscolare spinale (SMA) rappresenta una sfida di carattere clinico e gestionale nel panorama delle patologie neuromuscolari dell'età infantile, accentuata dall'avvento di opportunità terapeutiche innovative che hanno modificato la storia naturale della malattia e fatto emergere nuove problematiche cliniche e diagnostiche. La SMA è dovuta alla degenerazione dei motoneuroni spinali e bulbari, responsabili del controllo dei muscoli scheletrici da parte del sistema nervoso centrale. La patologia provoca debolezza e atrofia muscolare progressiva, che interessa in particolar modo gli arti inferiori e i muscoli respiratori. La SMA ha un'incidenza di 1:7.000-10.000 nati vivi. Nel 95% dei casi, la patologia è causata dalla delezione in omozigosi del gene SMN1, che codifica per la proteina SMN (Survival Motor Neuron), essenziale per la sopravvivenza e il normale funzionamento dei motoneuroni. I pazienti affetti da SMA possiedono un numero variabile di copie di un secondo gene paralogo, SMN2, capace di produrre proteina funzionale dal 10% circa dei trascritti. Il numero di copie di SMN2 è pertanto un fattore capace di modulare il fenotipo clinico, spiegando in parte la grande variabilità della patologia, che presenta un ventaglio sintomatico molto ampio. Sulla base dell'età d'esordio della malattia e della gravità dei sintomi, si definiscono quattro diverse varianti di atrofia muscolare spinale. I pazienti con SMA di tipo 1 (SMA 1), la forma più grave di SMA, presentano un esordio prima dei 6 mesi d'età, con compromissione dell'acquisizione delle capacità motorie (impossibile la posizione seduta), della respirazione e della deglutizione. I bambini affetti presentano un'aspettativa di vita di 2 anni circa. L'esordio della SMA di tipo 2 avviene indicativamente tra i 6 e i 18 mesi di vita; i pazienti affetti sono in grado di raggiungere la posizione seduta, ma non di deambulare. La SMA di tipo 3 compare dopo i 18 mesi e fino all'adolescenza; i pazienti acquisiscono la deambulazione, che successivamente viene perduta. I pazienti con SMA di tipo 2 e di tipo 3 presentano generalmente un maggior numero di copie del gene SMN2. La diagnosi di SMA si basa sull'esame clinico dei pazienti e deve essere confermata dall'analisi genetica.

Fino ad un'epoca recente, il trattamento era esclusivamente sintomatico, basato su approcci multidisciplinari e finalizzato a migliorare la qualità di vita dei pazienti o a misure palliative. Attualmente sono disponibili i primi farmaci specifici per la SMA:

- nusinersen, approvato da AIFA nel 2017, è un oligonucleotide antisense (ASO) e agisce sullo splicing del gene SMN2, permettendo la produzione di una proteina SMN funzionale;
- onasemnogene abeparvovec, approvata da AIFA a marzo 2021, è una terapia di sostituzione genica con utilizzo di un vettore virale, che prevede un'unica somministrazione endovena e sostituisce il gene SMN1 mancante o non funzionante nelle cellule bersaglio;
- risdiplam, recentemente approvato da AIFA, è un farmaco somministrato per via orale con frequenza quotidiana che agisce correggendo lo splicing di SMN2 e consentendo un incremento della proteina SMN a livello dell'intero organismo.

### *Background*

I pazienti affetti da SMA possono presentare disfagia per cibi solidi e liquidi, generalmente associata a debolezza della muscolatura masticatoria. La debolezza muscolare determina alterazioni della fase orale e deficit di propulsione faringea, frequente presenza di alterazioni craniofacciali (palato ad arco, malocclusione dentaria), alterato movimento della mandibola. La debolezza dei muscoli della testa e del collo può inoltre ostacolare il mantenimento di posture in grado di favorire e rendere sicura la deglutizione. L'affaticabilità può determinare un allungamento eccessivo della durata dei pasti, una ridotta introduzione degli alimenti o un consumo non equilibrato, che si ripercuote sull'apporto di proteine e di calorie.

L'inadeguata gestione di tali difficoltà può comportare gravi conseguenze: i pazienti sono a rischio di aspirare liquidi o cibi solidi, con conseguente sviluppo di polmonite ab ingestis; al tempo stesso, la riduzione dell'apporto calorico può determinare malnutrizione. La corretta individuazione e presa in carico delle problematiche alimentari riduce questi rischi e garantisce una migliore qualità di vita.

L'approccio al problema della disfagia richiede un cambio di prospettiva, analogamente a quanto accaduto per la riabilitazione motoria, in quanto l'introduzione di nuove terapie farmacologiche e il potenziale recupero clinico determinano il passaggio da un atteggiamento palliativo a un approccio riabilitativo. L'avvento delle terapie ha radicalmente modificato la traiettoria di malattia, spostando il focus dalla sopravvivenza allo sviluppo di strategie di potenziamento degli aspetti motori e di salute generale (compresa la nutrizione). I potenziali effetti dei farmaci su funzionalità bulbare e deglutizione, sulla nutrizione e sul dispendio energetico sono ancora oggetto di studio.

Le linee guida per lo standard di cura nei pazienti con SMA raccomandano il monitoraggio dei problemi di alimentazione, inclusa la funzione di deglutizione e i parametri di crescita, in particolare nei pazienti più gravi. La prevalenza e l'entità di tali problemi, il decorso e le complicanze necessitano di essere ulteriormente approfonditi da un team multidisciplinare dedicato.

Si rende quindi indispensabile elaborare un protocollo di valutazione, gestione e monitoraggio della problematica alimentare, partendo dalla valutazione clinica delle caratteristiche nutrizionali di base del paziente e della funzione di deglutizione attraverso l'osservazione del pasto, raccogliendo informazioni da paziente e caregivers relative alla gestione domiciliare del pasto, infine indirizzando pazienti selezionati all'esecuzione di esami strumentali specifici. Il percorso ha l'obiettivo di proporre alle famiglie un progetto personalizzato, utilizzando gli strumenti riabilitativi a disposizione.

### *Obiettivi del progetto*

L'attivazione dell'ambulatorio per la disfagia e la nutrizione consentirà:

1. un percorso diagnostico finalizzato all'inquadramento, gestione e monitoraggio del rischio di disfagia e delle relative problematiche nutrizionali nei bambini affetti da SMA, fortemente integrato con l'ambulatorio di trattamento e follow up già attivo presso la nostra Unità;
2. un'efficace gestione multidisciplinare dei casi che necessitano di valutazione collegiale, con la possibilità di indirizzare il paziente all'esecuzione di esami strumentali specifici;
3. raccolta di dati quantitativi e di informazioni qualitative tramite questionari specifici per la patologia e valutazioni cliniche mirate;

4. analisi critica dei dati raccolti e discussione dei singoli casi al fine di quantificare la competenza di deglutizione dei pazienti, come richiesto per la somministrazione di specifiche terapie farmacologiche;
5. analisi critica dei dati raccolti al fine di valutare possibili modifiche delle terapie in atto e della gestione riabilitativa;
6. analisi ed elaborazione dei dati raccolti al fine di valutare l'efficacia della gestione del percorso diagnostico-terapeutico e il suo potenziale modello organizzativo.

#### *Fasi e tempi di realizzazione*

Considerando la complessa gestione multidisciplinare della patologia oggetto di studio e l'elevato numero di pazienti cronici in carico, oltre alla necessità di formalizzare un percorso ottimale di diagnosi e trattamento, la durata prevista del progetto è di 12 mesi e prevede le seguenti fasi di realizzazione.

##### Fase 1 (Mese 1):

- definizione dell'equipe coinvolta nelle valutazioni presso l'Istituto (medico neuropsichiatra infantile, logopedista, terapeuta della neuropsicomotricità, nutrizionista, psicologo);
- studio della letteratura di riferimento e dei dati disponibili relativi alle problematiche di deglutizione e nutrizione nei pazienti affetti da SMA, oltre che dei principali metodi di rilevamento e valutazione;
- definizione condivisa e multidisciplinare di procedure standardizzate per il percorso di screening, diagnosi, monitoraggio e gestione della problematica, attraverso l'individuazione di parametri e strumenti adeguati;
- disegno ed attivazione del percorso diagnostico-terapeutico;
- costruzione del database dedicato alla raccolta dei dati clinici.

##### Fase 2 (Mesi 2 - 12):

- valutazione dei pazienti e somministrazione delle prove standardizzate pianificate;
- raccolta dei dati clinici;
- rivalutazione delle procedure utilizzate con discussione collegiale delle criticità e delle possibili modulazioni organizzative ed implementazione del database.

#### *Verifiche e indicatori*

Il responsabile del progetto renderà l'attività con una relazione a 3 mesi dall'inizio del progetto (termine della Fase 1 e iniziale reclutamento dei pazienti) e successivamente al termine della Fase 2 (mese 12).

Gli indicatori utilizzati per definire lo stato di avanzamento del progetto saranno:

##### Fase 1:

- definizione dell'equipe coinvolta;
- report sui dati di letteratura disponibili,
- stesura del protocollo di valutazione,
- implementazione del database per raccolta dati.

##### Fase 2:

- numero di pazienti reclutati e valutati;
- stato di compilazione del database e raccolta dati;
- numero di discussioni multidisciplinari.

*Costi stimati*

Il costo stimato totale per la realizzazione del progetto è di 20.000 euro complessivi (oltre IVA).  
Sono ammessi finanziamenti inferiori e multi-sponsor.

Distinti saluti,

Il Responsabile del Progetto

Dott Riccardo Masson

Dott.ssa Claudia Dosi

**Ambulatorio multidisciplinare disfagia e nutrizione nella SMA**

Responsabili Scientifici: Dott. Riccardo Masson, Dott.ssa Claudia Dosi

	GANNT												
	Mesi	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Definizione equipe	■												
Studio letteratura													
Preparazione protocollo													
Implementazione database													
Reclutamento pazienti e valutazioni		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Compilazione database			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Discussioni multidisciplinari				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rivalutazione critica delle procedure					■	■	■	■	■	■	■	■	■

<b>Costi stimati</b>				
	N		Costo	Tot €
<b>Valutazioni cliniche attese (1.5 h / valutazione)</b>	75		200	15.000
(medico, logopedista / nutrizionista)				
Preparazione protocollo	10 ore		100	1.000
Studio letteratura	10 ore		100	1.000
Implementazione database	5 ore		100	500
Compilazione database	30		50	1.500
Discussioni multidisciplinari	10		100	1.000
<b>TOTALE</b>				<b>20.000</b>