



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Scuola di Medicina

Polo Didattico San Luigi Gonzaga

TESI DI LAUREA

Ilaria Cavallina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

**Scuola di Medicina
Polo Didattico San Luigi Gonzaga**

**CORSO DI STUDIO
MAGISTRALE SCIENZE RIABILITATIVE
DELLE PROFESSIONI SANITARIE**

TESI DI LAUREA

*Atrofia muscolare spinale: le scale funzionali come strumento di
valutazione dell'efficacia delle nuove terapie*

*Spinal muscular atrophy: the role of motor functional scales to assess
the efficacy of innovative therapies*

Relatrice: Dott.ssa Rolle Enrica



Correlatrice: Prof.ssa Mongini Tiziana Enrica



Correlatrice: Dott.ssa Ricci Federica Silvia



Candidata: Cavallina Ilaria

Anno Accademico 2019/2020

*Da ciascuno secondo le sue capacità,
a ciascuno secondo i suoi bisogni.*

Karl Marx

Abstract

Background

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva. L'incidenza è di 4/10 casi ogni 100.000 nati vivi.

Recentemente, la storia naturale della malattia è radicalmente cambiata grazie alla revisione di standard di cura assistenziali e all'approvazione di trattamenti farmacologici innovativi, in particolare Nusinersen, primo farmaco per la cura di tutti i tipi di SMA, approvato a settembre 2017 dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Obiettivo

Descrizione dell'evoluzione funzionale motoria dei pazienti trattati con Nusinersen presso l'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, analizzando il ruolo delle scale di valutazione nella misurazione dell'efficacia di terapie innovative.

Materiali e metodi

Disegno di studio: osservazionale retrospettivo.

Popolazione: 38 soggetti di età < 14 anni (n=14) o ≥ 14 anni (n=24) affetti da SMA di tipo 1, 2 e 3, trattati con Nusinersen tra gennaio 2018 e agosto 2020.

Scale funzionali: CHOP INTEND, HFSME, RULM e 6MWT.

Analisi statistica: test di Kruskal-Wallis, Pearson e Wilcoxon per le analisi descrittive; modello di regressione (Generalized Least Square) per le analisi di associazione.

Risultati

La mediana dell'età alla prima somministrazione era pari a 2,03 anni (range 0,19-20,66) nei 9 pazienti con SMA 1, 13,7 (range 1,7-47,1) nei 15 pazienti con SMA 2, e 40,9 (range 6,4-63,9) nei 14 pazienti con SMA 3.

Sono state calcolate le mediane delle variazioni di punteggio tra T0 (valutazione al baseline) e, rispettivamente, T1 (IV infusione), T2 (VII infusione) e T3 (X infusione), laddove effettuate.

Pazienti <14 anni con SMA 1: alla CHOP INTEND aumento mediano di 6 punti (IQR 3,5) a T1, di 11 punti (IQR 3,75) a T2, e di 10 punti (IQR 2) a T3.

Pazienti <14 anni con SMA 2: alla scala HFSME aumento mediano di 3 punti (IQR 2) a T1, di 10 punti (IQR 2) a T2 e di 13 punti (IQR 7) a T3.

Pazienti <14 anni: alla scala CHOP INTEND aumento di 1,06 punti (IC 0,39-1,73, $p=0,004$) all'aumentare di un'infusione e aumento di 0,75 punti (IC 0,24-1,27, $p=0,008$) all'aumentare di un punto alla valutazione basale; alla scala HFSME aumento di 1,50 punti (IC 0,95-2,05, $p<0,001$) per incremento unitario di infusione somministrata, aumento di 0,81 punti (IC 0,50-1,13, $p>0,001$) all'aumentare di un punto alla valutazione basale, e decremento di 0,13 punti (IC -0,21--0,05, $p=0,003$) all'aumentare di un mese tra esordio sintomi e inizio terapia.

Pazienti ≥ 14 anni con SMA 2: alla scala HFSME variazione mediana di 0 punti (IQR 0) a T1 e 0 punti (IQR 0,5) a T2; alla scala RULM variazione mediana di 0 punti (IQR 2) a T1 e di 2,5 punti (IQR 3,25) a T2.

Pazienti ≥ 14 anni con SMA 3: alla scala HFSME variazione mediana di 0 punti (IQR 1) a T1, di 0 punti (IQR 3,5) a T2; alla scala RULM 0 punti (IQR 0,25) a T1 e 0 punti, (IQR 1) a T2; al 6MWT aumento mediano di 34,5 metri (IQR 33,5) a T1 e di 51 (IQR 40) a T2.

Alle scale HFSME e RULM aumento di 1,01 punti (IC 0,97-1,06, $p<0,001$) e di 1,03 punti (IC 0,97-1,09, $p<0,001$) all'incremento di un punto al baseline, rispettivamente; alla scala RULM un aumento di 0,27 punti (IC 0,006-0,48, $p=0,014$) al crescere di un'infusione somministrata; al 6MWT aumento di 0,97 metri (IC 0,81-1,13, $p<0,001$) all'aumentare di un metro alla valutazione basale.

Conclusioni

Nonostante la ridotta numerosità campionaria, le scale motorie utilizzate hanno evidenziato un miglioramento della funzione motoria, più evidente nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta.

È emersa, tuttavia, la necessità di sviluppare scale di funzionalità motoria in grado di evidenziare minime variazioni e di superare l'effetto plateau di quelle attualmente utilizzate.

Abstract

Background

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder. The incidence ranges from 4 to 10 cases per 100,000 live births.

Recently, the natural history of the disease has radically changed thanks to the implementation of the updated standards of care and the approval of innovative pharmacological treatments, especially Nusinersen, the first drug for all types of SMA approved by the Italian Drug Agency (AIFA) in September 2017.

Objective

Description of the motor function progression in patients treated with Nusinersen at the A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Turin (Italy), and analysis of the role of motor function scales to measure the efficacy of innovative therapies.

Material and Methods

Study design: observational retrospective study.

Population: 38 subjects aged < 14 years (n=14) or ≥ 14 years (n=24) with SMA type 1, 2 and 3 treated with Nusinersen between January 2018 and August 2020.

Motor function scales: CHOP INTEND, HFSME, RULM and 6MWT.

Statistical analysis: Kruskal-Wallis, Pearson and Wilcoxon tests for descriptive analysis; regression model (Generalized Least Square) for association analysis.

Results

The median age at first administration of Nusinersen was 2.03 years (range 0.19-20.66 years) in 9 patients with SMA 1, 13.7 (1.7-47.1) in 15 patients with SMA 2, 40.9 (6.4-63.9) in 14 patients with SMA 3.

The median score variations between T0 (baseline assessment) and, respectively, T1 (4th infusion), T2 (7th infusion) and T3 (10th infusion) were calculated, when available.

Patients aged <14 years with SMA 1 assessed with CHOP INTEND: median increase by 6 points (IQR 3.5) at T1, by 11 points (IQR 3.75) at T2, by 10 points (IQR 2) at T3.

Patients aged <14 years with SMA 2 assessed with HFSME: median increase by 3 points (IQR 2) at T1, by 10 points (IQR 2) at T2, by 13 points (IQR 7) at T3.

Patients aged <14 years assessed with CHOP INTEND: increase of 1.06 points (CI 0.39-1.73, $p=0.004$) at every additional Nusinersen infusion, and increase of 0.75 points (CI 0.24-1.27, $p=0.008$) at every increase of one point at baseline evaluation.

Patients aged <14 years assessed with HFSME: increase of 1.50 points (CI 0.95-2.05, $p<0.001$) at every additional Nusinersen infusion, increase of 0.81 points (CI 0.50-1.13, $p>0.001$) at every increase of one point at baseline evaluation, and decrease of 0.13 points (CI -0.21--0.05, $p=0.003$) at every additional month of delay between symptoms onset and start of therapy.

Patients aged ≥ 14 years with SMA 2: median variation by 0 points (IQR 0) at T1, and 0 points (IQR 0.5) at T2 at HFSME; median variation by 0 points (IQR 2) at T1, and 2.5 points (IQR 2.25) at T2 at RULM.

Patients aged ≥ 14 years with SMA 3: median variation by 0 points (IQR 1) at T1, and 0 points (IQR 3.5) at T2 at HFSME; median variation by 0 points (IQR 0.25) at T1, and 0 points (IQR 1) at T2 at RULM; median increase by 34.5 meters (IQR 33,5) at T1, and 51 meters (IQR 40) at T2 at 6MWT.

Patients aged ≥ 14 years: increase by 1.01 points (CI 0,97-1.06, $p<0.001$) and by 1.03 points (CI 0.97-1.09, $p<0.001$) at every increase of one point at baseline evaluation at HFSME and RULM, respectively; increase of 0.27 points (CI 0.006-0.48, $p=0.014$) at every additional Nusinersen infusion at RULM; increase of 0.97 meters (CI 0.81-1.13, $p<0.001$) at every increase of one metre at baseline evaluation at 6MWT.

Conclusion

Despite the limited sample size of this study, the motor function scales showed motor function improvement, especially in the paediatric population compared to the adult one.

However, further function scales are needed to detect minimal motor function variations and to overcome the plateau effect of the current ones.

Sommario

Introduzione.....	1
1. Background: l'atrofia muscolare spinale	3
1.1 Aspetti genetici	3
1.2 Forme e descrizione	5
1.2.1 SMA 0.....	6
1.2.2 SMA 1.....	7
1.2.3 SMA 2.....	10
1.2.4 SMA 3.....	12
1.2.5 SMA 4.....	13
1.3 Scale di valutazione	13
1.3.1 CHOP INTEND.....	14
1.3.2 HFSME	15
1.3.3 RULM.....	18
1.3.4 6MWT.....	20
1.4 Approcci terapeutici.....	22
1.4.1 Approcci farmacologici	22
2. Definizione del quesito e rationale	28
2.1 Definizione del quesito.....	28
2.1.1 Revisione della letteratura.....	28
2.1.2 Fasi di ricerca	29
2.2 Rationale ed obiettivi.....	31
3. Progetto.....	32
3.1 Materiali e metodi.....	32
3.1.1 Campione dello studio	32
3.1.2 Strumenti	33

3.1.3	Analisi statistiche	34
3.2	Risultati.....	35
3.2.1	Analisi descrittive	35
3.2.2	Analisi statistiche	48
3.3	Discussione.....	55
3.3.1	Età pediatrica	55
3.3.2	Età adulta	59
3.3.3	Confronto tra età pediatrica e età adulta.....	60
3.4	Conclusioni	61
	Appendice	63
	Bibliografia e sitografia	73
	Ringraziamenti	81

Introduzione

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla degenerazione degli alfa motoneuroni spinali a causa di un'alterazione del gene *SMN1*.

L'incidenza è stimata tra i 4 e i 10 casi ogni 100.000 nati vivi^{1,2}, e rappresenta la prima causa di morte per malattia genetica in età infantile^{3,4}.

La SMA può essere classificata in cinque forme, a seconda del fenotipo clinico e quindi della gravità della patologia stessa: SMA di tipo 0, 1, 2, 3 e 4. I pazienti affetti presentano in forma differente debolezza muscolare progressiva e ipotonia.

Le prime raccomandazioni generali sul trattamento sono state pubblicate nel 2007 nei primi standard di cura della SMA³⁹. Grazie ai progressi e ai miglioramenti nell'assistenza nell'ultimo decennio, è stata pubblicata nel 2018 una versione aggiornata delle raccomandazioni per la SMA e per la cura del paziente^{14,40}.

Nel dicembre 2016 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato il primo trattamento farmacologico per la cura di questa patologia: Nusinersen, terapia somministrata tramite infusioni intratecali con rigida calendarizzazione. Successivamente è stata approvata dall'Agenzia Europea del farmaco (EMA) e a settembre 2017 dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

I pazienti affetti dalla forma severa, in attesa dell'approvazione dell'EMA hanno potuto accedere alla terapia tramite specifici programmi di accesso precoce (*Early Access Programmes* - EAP) che in Italia sono regolamentati a livello legislativo (Legge 648/1996, Legge 326/2003). Solo 4 centri italiani (Roma, Genova, Milano e Messina), che avevano partecipato ai trial clinici con Nusinersen, hanno potuto procedere con l'EAP.

Da gennaio 2018 è stata avviata la somministrazione per i bambini affetti da SMA anche presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, e successivamente, da

maggio 2018, per la popolazione adulta presa in carico presso l'Ospedale Molinette di Torino. La possibilità di ricevere il trattamento è stata aperta a tutti i pazienti che avevano già iniziato il trattamento presso le altre strutture nell'ambito dell'EAP, ai pazienti ancora in attesa e ai pazienti con nuova diagnosi.

L'approvazione di trattamenti farmacologici innovativi e la revisione di standard di cura assistenziali e riabilitativi hanno modificato radicalmente la storia naturale di questa malattia ⁹.

Questa tesi vuole raccontare l'esperienza della somministrazione di Nusinersen presso le strutture complesse di Neuropsichiatria Infantile e Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Infantile Regina Margherita e Molinette.

L'obiettivo è quello di descrivere la casistica e gli andamenti della popolazione pediatrica e adulta in trattamento farmacologico, ponendo particolare attenzione alle scale di valutazione funzionale utilizzate per la misurazione dell'efficacia delle nuove terapie.

Inoltre, sono state ricercate correlazioni tra gli andamenti dei pazienti trattati e alcune variabili come la tipologia di SMA, la durata di malattia prima dell'inizio del trattamento, l'età dei soggetti.

L'elaborato è stato organizzato in capitoli, di cui si riassumono gli aspetti più salienti.

- Il **capitolo 1** descrive il background teorico rispetto alla patologia presa in considerazione. In particolare, si pone attenzione agli aspetti genetici, alle diverse forme di SMA, alle scale di valutazione utilizzate per il monitoraggio e alle terapie innovative.
- Nel **capitolo 2** viene definito il quesito di ricerca, i database utilizzati e le stringhe definite per condurre la revisione in letteratura. Infine, si presenta il rationale del progetto.
- Il **capitolo 3** rappresenta il progetto stesso. Sono qui descritti i materiali e metodi utilizzati, i risultati, la discussione e le conclusioni dello studio effettuato.

1. Background: l'atrofia muscolare spinale

L'atrofia muscolare spinale (Spinal Muscular Atrophy, SMA, OMIM #253300, 253550, 253400) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla degenerazione degli alfa motoneuroni spinali con conseguente debolezza muscolare progressiva, ipotonia e paralisi.

L'incidenza della SMA è compresa tra 4 e 10 su 10.000 nati vivi ^{1,2}, e rappresenta la prima causa di morte per malattia genetica in età infantile ^{3,4}.

1.1 Aspetti genetici

La SMA è una malattia monogenica, causata dall'alterazione del gene *SMN1* (Survival Motor Neuron 1) ubicato sul braccio corto del cromosoma 5 (5q13.2). Tale gene serve per la produzione della proteina *smn*, fondamentale per lo sviluppo e la sopravvivenza del motoneurone.

La specie umana è l'unica a presentare due geni *SMN*: *SMN1* e *SMN2*.

Il gene *SMN2* è un analogo del gene *SMN1*: si trova nella regione centromerica del cromosoma 5 e anch'esso produce la proteina *smn*, ma in quantità ridotte (Figura 1).

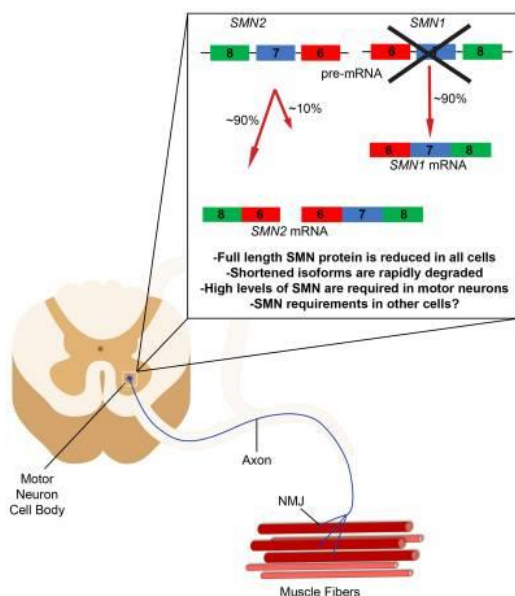


Figura 1 - Patogenesi SMA ⁵.

Il gene *SMN2* si differenzia da *SMN1* solo per 2 nucleotidi nella regione codificante, uno nell'esone 7 e uno nell'esone 8; tale differenza comporta uno splicing anomalo del DNA e l'esclusione dell'esone 7 nella maggior parte dei trascritti del gene *SMN2*⁶.

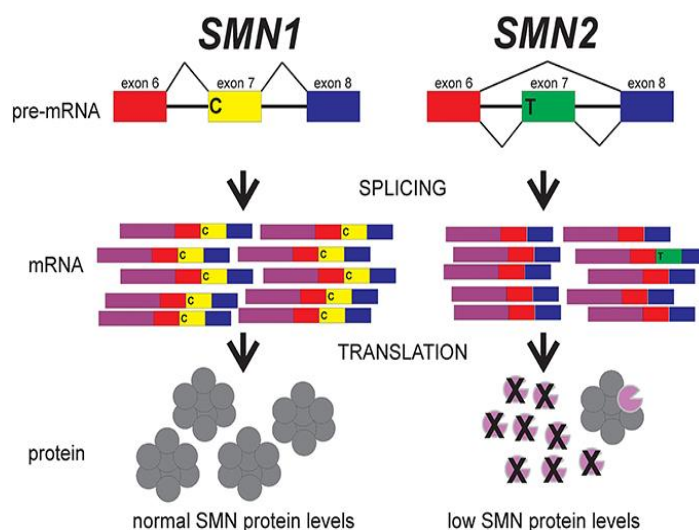


Figura 2 - Splicing geni *SMN*⁷.

Ciò determina la produzione di una proteina tronca, instabile e funzionalmente difettosa che viene rapidamente degradata; solo una piccola percentuale (circa il 10%) del trascritto di mRNA messaggero di *SMN2* contiene anche l'esone 7 e può quindi produrre una proteina *smn* funzionante⁸ (Figura 2). Il gene *SMN2* sembra non aver rilevanza negli individui sani⁹.

L'effetto combinato dell'alterazione del gene *SMN1* e della ridotta presenza di copie di *SMN2*, dunque, portano alla produzione di bassi livelli di proteina *smn* stabile a lunghezza intera⁵.

Circa il 95% dei pazienti presenta una delezione omozigote di *SMN1*, il 3% degli individui una delezione eterozigote e il 2% delezioni de novo in uno degli alleli di *SMN1*¹¹.

La perdita di *SMN1* è dunque essenziale per la patogenesi della SMA, mentre la gravità della malattia può definirsi principalmente correlata al numero di copie di *SMN2*.

La maggior parte dei pazienti con SMA di tipo 1 ha due copie di *SMN2*, con SMA di tipo 2 tre copie di *SMN2*, mentre nella SMA di tipo 3 e 4 generalmente ne hanno tre o quattro¹².

1.2 Forme e descrizione

Esistono cinque forme di SMA (Tabella 1) definite in base all'esordio dei sintomi e al grado di funzionalità motoria raggiungibile; è possibile associare una differente aspettativa di vita a seconda del tipo di SMA preso in considerazione.

Tipo	Età di esordio	Sviluppo	Aspettativa di vita	Numero di copie SMN2
0	Prenatale	Supporto respiratorio necessario	< 1 mese	1
1	0-6 mesi	Posizione seduta non acquisita	< 2 anni	2
2	< 18 mesi	Posizione seduta acquisita, deambulazione non acquisita	>2 anni	3-4
3	> 18 mesi	Deambulazione acquisita	Età adulta	3-4
4	> 21 mesi	Deambulazione acquisita	Età adulta	4-8

Tabella 1 - Forme di SMA e principali caratteristiche

Le forme di SMA tipo 0 e tipo 1 sono le più severe dal punto di vista clinico. Le SMA tipo 2 e tipo 3 hanno un esordio più tardivo e un decorso meno severo; la SMA tipo 4 esordisce in età adulta ed è la meno grave.

Questa classificazione è utile a livello prognostico e terapeutico; nonostante ciò, la categorizzazione dei pazienti in un sottogruppo definito non è semplice, soprattutto per i casi borderline e nelle prime fasi di malattia.

Inoltre, oggi, con l'utilizzo di terapie innovative, la classificazione potrà poi rivelarsi inadeguata con il passare del tempo. Infatti, succede frequentemente che i pazienti acquisiscano successivamente funzioni caratteristiche di forme meno ingravescenti¹³.

Un altro metodo di classificazione è quello in base allo stato funzionale: non-sitters, sitters e walkers¹⁴.

Il numero di copie di *SMN2*, come già anticipato, è il principale determinante dell’espressione fenotipica ¹⁵. Altri fattori importanti sono il periodo di esordio dei sintomi e la severità della patologia, che però correlano con il numero di copie. Solitamente, infatti, un maggior numero di copie di *SMN2* si esprime con un fenotipo clinico più lieve. Tuttavia, la correlazione non è perfettamente lineare e pertanto il numero di copie di *SMN2* non può essere considerato diagnostico.

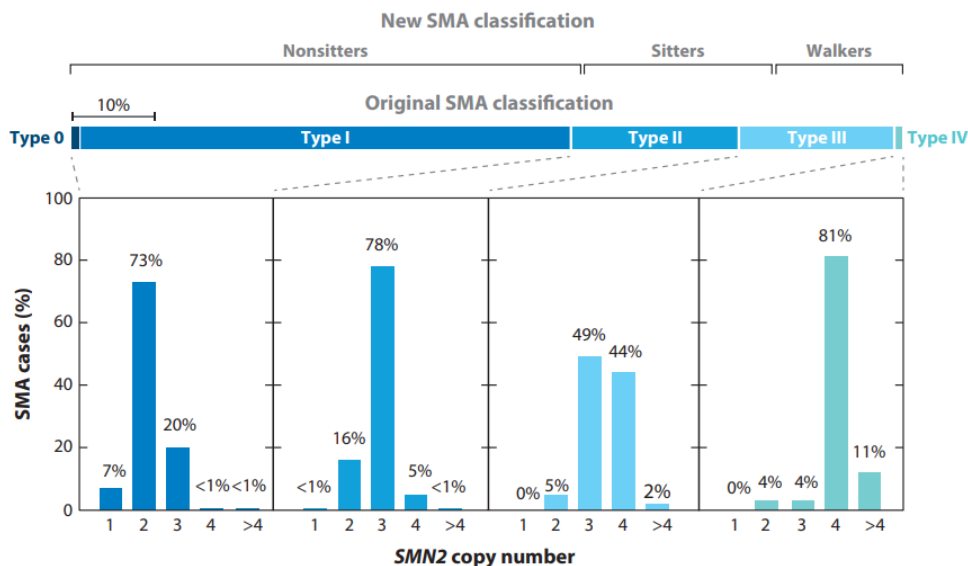


Figura 3 - Classificazione sottotipi di SMA e correlazione con il numero di copie ¹³.

Tutti i pazienti affetti da SMA presentano caratteristiche comuni, come diffusa debolezza muscolare simmetrica, maggiore a livello prossimale e agli arti inferiori, e assenza, o diminuita presenza, di riflessi ⁵. Nelle forme più gravi si associa frequentemente insufficienza respiratoria restrittiva ¹⁸.

Successivamente verranno descritte le caratteristiche salienti dei vari sottotipi di SMA.

1.2.1 SMA 0

La SMA tipo 0 è la forma più grave. È caratterizzata da esordio in utero con assenza di movimenti e conseguente possibile artrogriposi; in gravidanza si possono evidenziare polidramnios, ritardo di crescita intrauterino, anomalie scheletriche e ipoplasia polmonare ^{10,16}.

I bambini affetti presentano fin dalla nascita severa ipotonia, spesso areflessia, distress respiratorio e difetti cardiaci congeniti⁵.

Se non supportati con ventilazione invasiva e supporto nutrizionale, vanno solitamente incontro a decesso nel primo mese di vita.

1.2.2 SMA 1

La SMA di tipo 1, anche definita come malattia di Werdnig-Hoffmann o come atrofia muscolare infantile, è la forma più frequente di SMA, infatti interessa il 60% dei soggetti affetti³. Tipicamente si presenta dopo la nascita, ma prima dei sei mesi di vita. I neonati presto sviluppano una grave paralisi flaccida simmetrica (floppy baby – Figura 4).



Figura 4 - Floppy baby²³.

Gli arti inferiori, nelle prime fasi di malattia, sono maggiormente compromessi rispetto agli arti superiori, così come i distretti prossimali risultano essere maggiormente deficitari rispetto a quelli distali. Tuttavia, con il progredire della malattia, l'ipotonia diviene generalizzata. È possibile osservare fascicolazioni.

Frequentemente si associano iperlassità legamentosa, soprattutto nelle fasi iniziali, e limitazioni articolari con successive deformità, tra cui scoliosi.

I bambini affetti da SMA 1 hanno, dunque, uno scarso controllo del capo sia da prona che da supina; non acquisiscono la capacità di rotolare o girarsi e non sono in grado di raggiungere e mantenere la stazione seduta autonoma (non-sitters).

Generalmente, da supini, mantengono una caratteristica posizione definita a batrace, caratterizzata da arti inferiori semiflessi, abdotti, extraruotati e arti superiori a manico di panierino¹⁴ (Figura 5).



Figura 5 - Paziente con SMA di tipo 1²³.

Può essere presente una minima motilità distale degli arti e i muscoli del viso sono tipicamente risparmiati per cui la mimica facciale è conservata.

Il pianto è solitamente debole (pianto belante).

La debolezza dei muscoli respiratori porta a una progressiva insufficienza respiratoria. I muscoli intercostali sono tipicamente più colpiti del diaframma, con conseguente “respirazione paradossa” (gli sforzi inspiratori fanno sì che la gabbia toracica si muova verso l'interno e l'addome si muova verso l'esterno) e lo sviluppo di una caratteristica deformità toracica a forma di campana¹⁹.

Può essere presente, nei casi più gravi, coinvolgimento dei nuclei motori bulbari con difficoltà nella suzione e nella deglutizione, con conseguente scarso accrescimento.

Le funzioni intellettive sono normali.

Nella storia naturale di malattia, i sintomi progrediscono rapidamente e la maggior parte dei bambini affetti da SMA tipo 1 muore entro i 2 anni per insufficienza respiratoria²⁰. Tuttavia, negli ultimi anni l'aspettativa di vita di questi pazienti si è decisamente allungata sia per una maggior efficacia e proattività delle cure di supporto, sia per terapie innovative in grado di cambiare il decorso della patologia.

Sono pochi i dati relativi alla storia naturale presenti in letteratura. Tuttavia, recentemente, è stata pubblicata una review¹⁷, il cui scopo è proprio quello di fornire una visione globale degli andamenti dei pazienti con SMA di tipo 1 non trattati.

Tutti i pazienti sono stati valutati con la scala CHOP INTEND con un follow up variabile.

Si evince una grande variabilità (Figura 6).

Capitolo 1 – Background: l'atrofia muscolare spinale

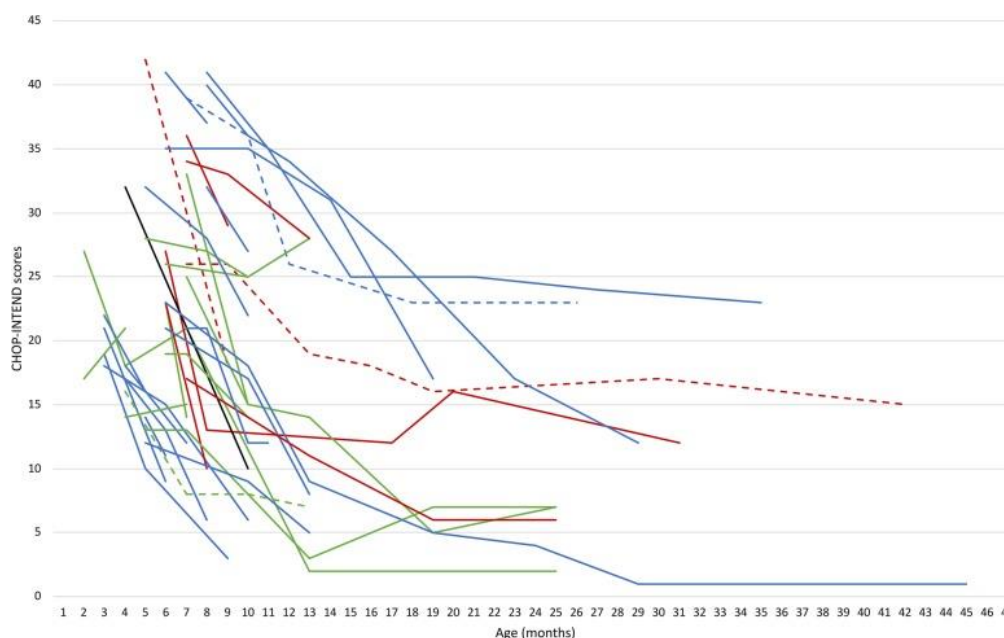


Figura 6 – Andamento dei 38 pazienti inclusi. Misurazioni effettuate con la scala CHOP INTEND¹⁷.

Nei pazienti con 2 copie di *SMN2* con esordio neonatale si osservano punteggi inferiori ai 25 con una rapida progressione (calo medio di 1,71 punti al mese).

Nei pazienti con 2 copie di *SMN2* con esordio successivo al periodo neonatale si è osservata una progressione variabile a seconda del punteggio al baseline. Il gruppo con i punteggi più bassi (inferiori a 25) ha mostrato un rapido declino con un calo di 1,02 punti al mese e solo due casi su otto sono sopravvissuti oltre i 13 mesi.

Il gruppo con punteggi compresi tra 25 e 35 ha mostrato un rapido declino, con un calo medio di 1,28 punti al mese. Il gruppo con punteggi superiori a 35 ha evidenziato un declino di 1,32 punti al mese.

Nei pazienti con 3 copie di *SMN2* il tasso di progressione nel primo anno dopo il basale è stato di 0,03 punti al mese.

L'unico paziente con 4 copie ha ottenuto 32 punti al basale, mostrando un tasso di progressione di 3,66 punti al mese.

Generalmente, tuttavia, i pazienti valutati all'esordio dei sintomi hanno punteggi relativamente più alti e un declino più veloce di quelli valutati successivamente, che presentano meno abilità funzionali, con un declino più lento, in quanto ci sono meno punti da perdere sulla scala.

1.2.3 SMA 2

La SMA tipo 2, anche detta malattia di Dubowitz, rappresenta circa il 20% di tutti i casi di SMA ed è caratterizzata da un esordio della sintomatologia più tardivo, in genere prima dei 18 mesi di vita ²¹.

È sempre presente un ritardo delle acquisizioni motorie, ed esse sono raggiunte solo parzialmente. I pazienti affetti da SMA II, per definizione (sitters), riescono a mantenere la posizione seduta autonomamente seppur essa sia spesso caratterizzata da importante cifosi; i passaggi di postura non sono sempre possibili: alcuni pazienti necessitano di appoggio o di aiuto esterno per raggiungere la posizione seduta. I soggetti più abili riescono a raggiungere la posizione eretta con l'aiuto di ortesi specifiche (KAFO, HKAFO), ma in nessun caso è descritta deambulazione autonoma. Frequentemente, in età adolescenziale viene persa la capacità di mantenere la posizione seduta.

Generalmente, negli studi relativi alla storia naturale, si evidenzia o un primo momento di indebolimento, con una successiva stabilizzazione, o un indebolimento costante e progressivo, soprattutto durante le fasi di crescita, con brevi periodi di stabilizzazione ²².

Tutti i soggetti sono caratterizzati da ipotonia diffusa, simmetrica, con maggior interessamento degli arti inferiori e del distretto prossimale; non vi è generalmente interessamento dei muscoli faciali e oculari, nonostante, spesso si osservino fascicolazioni e atrofia della lingua (Figura 7).

Sono spesso osservabili danni secondari come deformità scheletriche in seguito a gravi contratture e retrazioni. È frequente la comparsa di importante scoliosi (Figura 8), a causa di debolezza muscolare a livello assiale.

È tipicamente presente un tremore fine delle mani all'estensione delle dita o durante la presa.

La funzionalità respiratoria condiziona l'aspettativa di vita e il tipo di respirazione è prevalentemente diaframmatico. È presente difficoltà nella tosse e nella gestione delle secrezioni. In alcuni casi può esserci difficoltà nella suzione, masticazione e deglutizione che porta ad un minor incremento ponderale.

Lo sviluppo intellettivo è nella norma o superiore alla media. Il decorso della malattia è cronico con sopravvivenza estesa fino all'età adulta ¹⁴.

Capitolo 1 – Background: l'atrofia muscolare spinale

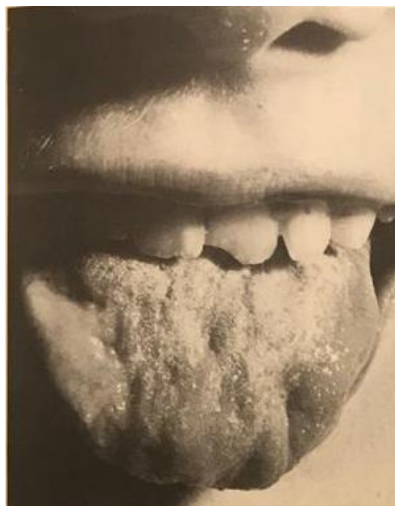


Figura 7 - Fascicolazioni e atrofia della lingua²³.

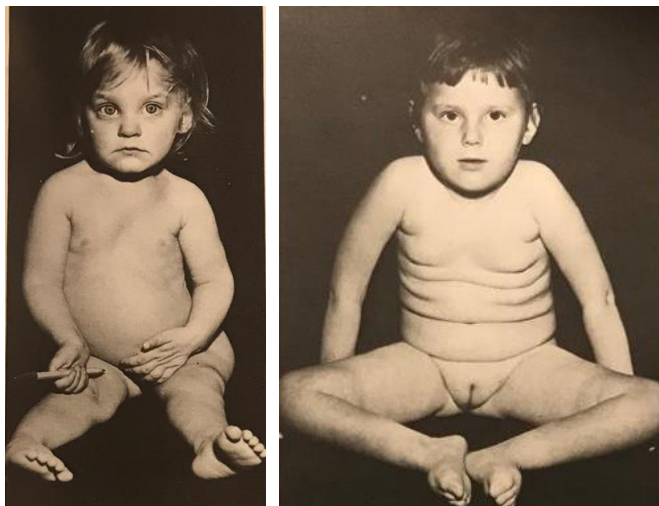


Figura 8 - Soggetti con SMA di tipo 2²³.

Uno studio del 2019, su un campione di 73 pazienti, mette in evidenza la storia naturale dei pazienti affetti da SMA di tipo 2²⁴. Tutti i soggetti sono stati valutati almeno 2 volte (a distanza di 6 o 12 mesi) con la scala di valutazione funzionale *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE).

L'andamento non risulta lineare: viene mostrato un miglioramento di funzione fino ai 5 anni e poi un progressivo declino fino ai 13 (Figura 9); successivamente si verifica una stabilizzazione, con rallentamento della perdita funzionale.

Emerge, inoltre, che i pazienti con punteggi più bassi al basale hanno avuto un'insorgenza precoce di scoliosi e una maggior necessità di ventilazione non invasiva, rispetto a quelli con punteggi più alti.

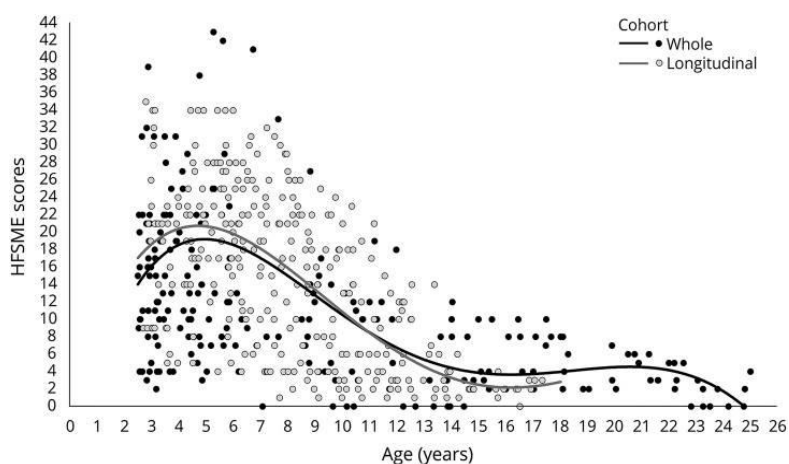


Figura 9 - Funzionalità motoria nei pazienti con SMA di tipo 2²⁴.

1.2.4 SMA 3

La SMA tipo 3, anche detta malattia di Kugelberg-Welander, costituisce circa il 30% dei casi di SMA, ed è caratterizzata da una sintomatologia più lieve rispetto alla SMA 2²¹. L'esordio è previsto dopo i 18 mesi di vita.

I pazienti affetti raggiungono tutte le tappe motorie dello sviluppo tipico, compresa la deambulazione; sono infatti classificati come walkers¹⁴. Talvolta si osserva lieve ritardo nelle acquisizioni. Molti soggetti, tuttavia, perdono la deambulazione in età adolescenziale o adulta.

Si osserva ipostenia diffusa, maggiore a livello del cingolo pelvico e degli arti inferiori. Con il progredire della malattia si sviluppa ipostenia al cingolo scapolare e agli arti superiori, con successivo interessamento dei muscoli del tronco²⁵.

La marcia è caratterizzata solitamente da andatura "a pendolo"; sono presenti difficoltà nell'esecuzione della corsa, nel salire e scendere le scale e nel saltare.

Dal punto di vista ortopedico, già in fase precoce si osservano antiversione del bacino, iperlordosi lombare compensatoria, piede piatto-valgo-pronato e scoliosi/cifoscoliosi²⁶ (Figura 10).

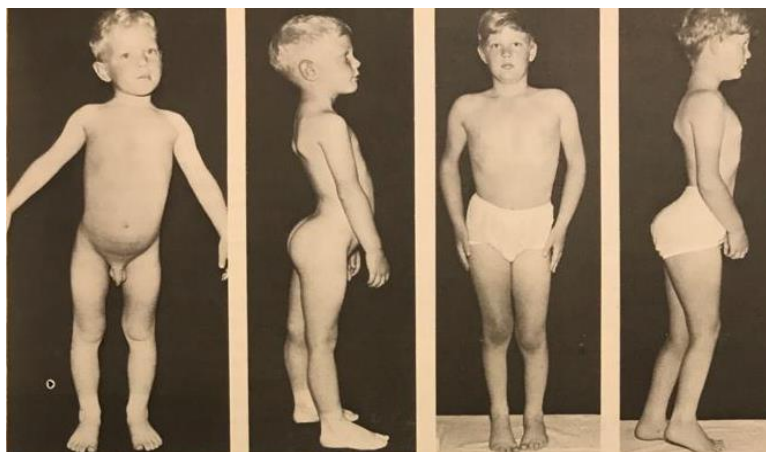


Figura 10 - Soggetti con SMA di tipo 3²³.

I muscoli respiratori non sono particolarmente deficitari, infatti, l'aspettativa di vita è simile a quella della popolazione sana. Tuttavia, talvolta, è presente compromissione della deglutizione e della tosse, e ipoventilazione notturna, seppur meno frequentemente rispetto al tipo II.

Il tremore delle mani è una caratteristica comune²⁷. Non sono presenti deficit cognitivi.

1.2.5 SMA 4

La SMA di tipo 4 rappresenta circa il 5% dei casi totali di SMA e il suo esordio è solitamente dopo i 30 anni. I soggetti affetti presentano una sintomatologia molto più lieve con una lenta progressione. I muscoli bulbari, che si utilizzano per la deglutizione e per la funzione respiratoria, raramente vengono colpiti ²⁷.

Tutte le funzioni motorie vengono acquisite e mantenute generalmente per tutta la vita.

L'aspettativa di vita è sovrapponibile a quella degli individui sani ²⁶.

1.3 Scale di valutazione

Le scale di valutazione della funzionalità motoria sono strumenti standardizzati e validati per la misurazione delle capacità motorie. Tali misurazioni sono utili sia per monitorare gli andamenti motori dei soggetti durante le varie fasi di malattia, sia per raccogliere dati utili per la ricerca scientifica, soprattutto per la valutazione dell'efficacia di nuove terapie, a breve, medio e lungo termine.

Nel caso specifico della SMA, le scale sono utili per conoscere il decorso e la progressione della patologia stessa, per giustificare scelte terapeutiche in base agli effetti riscontrati, per programmare interventi di tipo riabilitativo per la prevenzione di eventuali danni secondari (contratture, retrazioni...) o limitare il progredire degli stessi.

In generale le valutazioni riabilitative dovrebbero essere sempre eseguite dallo stesso esaminatore e dovrebbero essere videoregistrate. Dovrebbero comprendere: la valutazione della forza muscolare e dei range articolari, l'utilizzo di scale funzionali e di prove a tempo. Le valutazioni vanno eseguite ogni 6 mesi, a meno che particolari condizioni richiedano tempistiche differenti. Nei pazienti in terapia con Nusinersen, ad esempio, le valutazioni vengono eseguite prima della I somministrazione, alla fine del carico (IV infusione) e prima di tutte le successive infusioni, effettuate a 120 giorni di distanza l'una dall'altra.

In base al livello di funzionalità motoria del soggetto affetto da SMA devono essere somministrate scale funzionali diverse, che verranno successivamente descritte.

1.3.1 CHOP INTEND

La scala *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) è stata validata nel 2010 per la valutazione delle abilità motorie nei pazienti affetti da SMA di tipo 1⁴⁹.

Fino ad allora non esisteva alcuna scala validata che potesse essere utilizzata per la valutazione degli outcome negli studi clinici, in quanto gli strumenti per la valutazione del neonato si basavano sull'acquisizione della posizione prona e sul controllo del capo, risultando non tollerabili dalla popolazione in oggetto, a causa della marcata debolezza muscolare. Inoltre, la maggior parte di esse, richiedevano tempistiche dilatate, con aumentato rischio di affaticabilità ed esauribilità nei pazienti con SMA di tipo 1^{41,53}. Infine, gli strumenti utilizzati per la valutazione dello sviluppo motorio tipico del bambino determinavano un "effetto pavimento", ossia l'incapacità per i soggetti di ottenere il punteggio minimo, risultando così poco sensibili per questa popolazione⁵¹.

La CHOP INTEND, costruita sulla base delle valutazioni effettuate in 26 soggetti affetti da SMA 1⁴⁹, presenta le seguenti caratteristiche:

- è utilizzabile sia in bambini in fase di acquisizione motoria con debolezza muscolare, sia in bambini più grandi con un repertorio di attività motorie tipico di bambini più piccoli;
- può essere utilizzata anche in altre malattie neuromuscolari a esordio infantile caratterizzate da ipostenia severa;
- è di rapida somministrazione per cui non è influenzata eccessivamente dall'affaticabilità dei bambini più deboli;
- è sensibile a variazioni di punteggio nel tempo;
- è in grado di catturare incrementi e decrementi della funzionalità motoria nei bambini con SMA1 senza raggiungere un "effetto tetto o pavimento".

1.3.1.1 Popolazione di riferimento

La CHOP INTEND è validata per bambini con SMA di tipo 1 e per bambini affetti da altre patologie neuromuscolari.

1.3.1.2 Somministrazione

La scala CHOP INTEND è costituita da 16 items che considerano movimenti riflessi, spontanei oppure finalizzati (vedi appendice 1). Gli items sono stati ordinati da quello meno difficile a quello più complesso e vanno testati nell'ordine prestabilito.

Ogni item è valutato con punteggio compreso tra 0 e 4: 0 assenza di risposta; 1 risposta minima; 2 risposta parziale; 3 risposta quasi completa; 4 risposta completa. Il punteggio totale può variare da 0 a 64 e per ogni item viene calcolato il punteggio del lato migliore.

Ogni soggetto ha a disposizione tre tentativi per ogni prova; si valuterà la performance migliore. Per ottenere il risultato migliore è consentito l'utilizzo di giocattoli e/o di incoraggiamento verbale.

È possibile affiancare un'analisi qualitativa annotando eventuali commenti a margine. In caso di punteggio dubbio, si assegna quello inferiore affinché un aumento di punteggio sia associato ad una certa acquisizione di una competenza.

1.3.1.3 Limitazioni

Non sono presenti limitazioni, ma si consiglia di valutare il paziente in presenza del genitore.

Si consiglia l'osservazione del bambino senza indumenti, solo con il pannolino; nel caso ciò non sia possibile a causa della bassa temperatura si consiglia l'utilizzo di una tutina senza maniche²⁷. Inoltre, risulta fondamentale tenere in considerazione lo stato del bambino, i cicli del sonno e i momenti dei pasti, affinché nel momento dedicato alla valutazione ci sia massima collaborazione da parte del paziente.

1.3.1.4 Attrezzatura

Non sono necessari materiali e strumenti specifici per l'esecuzione di tale scala.

1.3.2 HFSME

La *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale* (HFSME) nasce dalla combinazione dei 20 items dell'*Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS) nella sua versione revisionata *Revised Hammersmith Scale for SMA* (RHS) con 13 items

della *Gross Motor Function Measure* (GMFM)⁵¹. La prima presentazione di tale scala è avvenuta nel 2005; nel 2007 è stata perfezionata ulteriormente e validata negli Stati Uniti dal *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Group* (PNCR) per la valutazione dei pazienti con SMA di tipo II e III. L'HFSME permette di indagare le abilità funzionali di arti superiori, arti inferiori, tronco e capo attraverso 33 items⁵² (vedi appendice 2). Le scale utilizzate precedentemente per la valutazione dei pazienti con SMA 2 e 3 – MFM, GMFM, HFMS - sono risultate per motivi differenti non efficaci o poco funzionali. La validazione di una scala specifica e univoca deriva dalla necessità di individuare un unico strumento sensibile, ma anche funzionale per la valutazione delle abilità funzionali degli individui presi in considerazione²⁸.

La *Motor Function Measure* (MFM), validata per i pazienti con disturbi neuromuscolari, ha mostrato un'adeguata coerenza nella misura degli andamenti funzionali. Tuttavia, l'atrofia muscolare spinale rappresentava solo il 10% della popolazione testata per la validazione di questa. Inoltre, le tempistiche di somministrazione sono elevate (sopra i 30 minuti), considerando la facile affaticabilità di tale popolazione²⁹.

La *Gross Motor Function Measure* (GMFM), progettata dalla McMaster University per la valutazione delle abilità motorie nei pazienti con paralisi cerebrale infantile, è stata testata anche su pazienti con SMA con età compresa tra 2 e 18 anni.

La GMFM forniva una misura sensibile della funzione motoria nei bambini con SMA di tipo II e III, tuttavia, non tutti gli items sono risultati appropriati per la popolazione in oggetto. Inoltre, come per la MFM, i tempi di somministrazione richiedevano più di 45 minuti, rappresentando uno svantaggio per il suo utilizzo negli studi clinici sulla SMA⁵¹.

L' *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS) validata per i pazienti con SMA di tipo II, consta di 20 items valutati con scala Likert a 3 punti (0-2). È rapida da somministrare e richiede attrezzature minime. La limitata gamma di abilità valutate, però, può far evidenziare un "effetto soffitto" nei pazienti con SMA a più alto funzionamento^{29,30}.

1.3.2.1 *Popolazione di riferimento*

La HFSME è validata per pazienti con SMA di tipo 2 e 3.

1.3.2.2 *Somministrazione*

La scala è composta da 33 items, che idealmente dovrebbero sempre essere somministrati con lo stesso ordine. Per evitare eccessivo affaticamento, però, è possibile, testare le funzioni in base alla posizione di partenza (prono, supino, seduto...). Sono possibili pause durante l'esecuzione del test.

È necessario, inoltre, somministrare sempre tutti gli items della scala, senza riguardare i punteggi della somministrazione precedente prima.

Ogni soggetto ha a disposizione tre tentativi per ogni item; si valuterà la prova migliore.

Alcune prove dipendono dalla capacità di mantenere una posizione per 3 secondi. Per il conteggio non è necessario l'utilizzo di un cronometro; se non utilizzato, si consiglia di scandire i secondi: "*and 1 - and 2 - and 3*", in modo che tre secondi siano raggiunti sulla parola "3".

I soggetti non hanno necessità di essere istruiti prima della somministrazione della scala. Il valutatore non dovrebbe fornire suggerimenti relativi alle diverse prove funzionali, a meno che siano necessarie per far eseguire il compito stesso. Tuttavia, se dopo aver fornito istruzioni verbali, il soggetto non comprende il comando, il valutatore può dimostrare l'esercizio. È necessario utilizzare il metodo più appropriato e funzionale per l'individuo considerato.

L'ambiente clinico dovrebbe essere libero da possibili distraenti.

Ogni item è valutato con un punteggio da 0 a 2: 0 se il soggetto non è in grado di effettuare la prova, 1 se il soggetto necessita di aiuto e 2 se l'attività è svolta senza aiuto. Il punteggio totale può quindi variare da 0 a 66.

1.3.2.3 *Limitazioni*

Durante il test non devono essere utilizzate ortesi, calze e scarpe. Se il soggetto non può eseguire le prove senza l'uso di plantari, il punteggio deve essere registrato come zero.

1.3.2.4 Sicurezza

È necessario che il valutatore sorvegli il soggetto da vicino. Per alcune prove, come "stare in piedi senza supporto" o "passare in posizione eretta dalla posizione seduta sul pavimento", è consigliato avere anche una panchina nelle vicinanze.

1.3.2.5 Attrezzatura

- Cronometro
- Sedia
- Tappetino
- Panca
- Scale, almeno 4 (6 pollici di altezza) con una ringhiera
- Nastro

1.3.3 RULM

The Revised Upper Limb Module (RULM) è una scala progettata per la valutazione della funzione motoria degli arti superiori nei pazienti affetti da SMA. È stata validata nel 2016 con la collaborazione di 3 reti: Stati Uniti (US, Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA), Regno Unito (UK, SMA Reach) e Italia (Italian SMA Network).

Lo strumento in oggetto è stato sviluppato revisionando l'originale *Upper Limb Module* (ULM), utilizzato precedentemente per valutare pazienti SMA non deambulanti, con età superiore ai 6 anni e la sua versione successiva (ULM2), utilizzate in tutti gli studi di storia naturale della SMA. Sono state inoltre considerate tutte le scale presenti per la valutazione degli arti superiori in pazienti affetti da patologie neuromuscolari, in particolare la *Performance of Upper Limb* (PUL), utilizzata nei soggetti con distrofia muscolare di Duchenne.

Tuttavia, sono state presto identificate le criticità di questi strumenti, relative a effetti "pavimento" e "soffitto" nei pazienti più deboli o particolarmente abili; infatti, non perseguivano l'obiettivo di mostrare gli andamenti della funzionalità motoria di tutta la popolazione e quindi il potenziale di cambiamento dei singoli soggetti³¹.

La scala RULM mostra una buona affidabilità e sensibilità nella misurazione della funzione degli arti superiori nella popolazione SMA per la ricerca clinica multicentrica³².

1.3.3.1 Popolazione di riferimento

La RULM è validata per pazienti affetti da SMA, sia deambulanti, sia non deambulanti. Include sia la popolazione pediatrica, sia la popolazione adulta.

1.3.3.2 Somministrazione

La scala è composta da 20 items, ordinati sia secondo difficoltà crescente, sia rispetto all'utilizzo di stesso materiale (vedi appendice 3). Si consiglia di seguire l'ordine per la somministrazione.

Ogni item può ricevere tre punteggi: 0 se il soggetto non è in grado di raggiungere l'obiettivo in modo indipendente; 1 se il soggetto utilizza una strategia di compenso ma raggiunge l'obiettivo da solo senza necessitare di aiuto; 2 se raggiunge l'obiettivo senza alcun tipo di compenso. Il punteggio totale viene ottenuto sommando i punteggi dei singoli items e può variare da 0 a 37. È presente un item di ingresso, per l'identificazione della classe funzionale; non contribuisce al punteggio totale.

Ogni prova potrà essere eseguita con l'emilato preferito del paziente, a meno che non si tratti di esercizi bimanuali. Tutte gli items devono essere eseguiti con il paziente seduto (o sulla carrozzina, o su una sedia di adeguate dimensioni). Per garantire una posizione iniziale standardizzata si consiglia di regolare il piano del tavolo ad altezza bracciolo, se il paziente è seduto in carrozzina, o a livello dell'ombelico se seduto su una sedia.

Sono consentiti tre tentativi per ogni item; verrà poi scelta la miglior performance. È consigliabile che la scala sia somministrata sempre dallo stesso valutatore.

1.3.3.3 Limitazioni

Non è consentito l'utilizzo di splint per l'estremità degli arti superiori, né dispositivi di assistenza. Si consiglia di effettuare le prove senza corsetti dorsali; nel caso in cui ciò non sia possibile risulta necessario appuntarlo nel foglio dei punteggi.

1.3.3.4 Attrezzatura

- Tavolo regolabile in altezza
- "Tovaglietta" con rappresentati cinque cerchi neri con diametro di 7 cm
- Matita HB
- Gettoni
- Due bicchieri di plastica
- Pesi da 200 gr, 500 gr e 1000 gr.
- Contenitore Ziploc
- Lampadina a pressione
- Fogli A4

1.3.4 6MWT

Il *Six Minute Walking Test* (6MWT) permette di valutare in modo oggettivo la resistenza e l'affaticabilità, calcolando la distanza percorsa da un soggetto in 6 minuti su un percorso di 25 metri. Il 6MWT è stato validato nel 2010 per i soggetti affetti da SMA³³, con relative dimostrazioni di elevata sensibilità e accuratezza nella misurazione dei cambiamenti dell'affaticabilità in questa popolazione specifica³⁶.

È un test che rende possibile la valutazione di più sistemi corporei, incluso quello cardiopolmonare, vascolare e neuromuscolare³⁴.

È facilmente somministrabile e non prevede nessuna attrezzatura particolare³⁵. L'unico prerequisito è che sia presente la deambulazione autonoma.

Le distanze totali misurate durante il 6MWT possono essere confrontate con i valori normativi (bambini <19 anni³⁷, adulti ≥19 anni³⁸). Un soggetto sano di età inferiore a 70 anni dovrebbe compiere dai 400 ai 700 metri in 6 minuti.

1.3.4.1 Popolazione di riferimento

Pazienti con SMA o con altre patologie neuromuscolari ambulanti. Lo studio di validazione ha preso in considerazione soggetti con età superiore ai 4 anni.

1.3.4.2 Somministrazione

Per la somministrazione del test è necessario uno spazio o un corridoio lungo almeno 25 metri in cui il paziente possa camminare in modo continuativo per 6 minuti senza la presenza di ostacoli; il soggetto deve girare intorno ai conetti posti alle estremità, invertendo il senso di marcia (Figura 11). Ad ogni minuto è consigliato ricordare quanto tempo manca alla fine del test.



Figura 11 – Struttura 6MWT

Il paziente, se necessario, può fermarsi per riposare.

L'esaminatore deve contare quanti metri sono stati percorsi nei 6 minuti.

È possibile effettuare anche un'osservazione qualitativa dello schema del passo e della modificazione di esso nel tempo.

Nella somministrazione del test alla popolazione pediatrica è consigliata l'assenza dei genitori, in quanto possibile elemento di distrazione³³.

1.3.4.3 Limitazioni

Non è consentito l'utilizzo di ortesi, o ausili come deambulatori, stampelle o bastoni. I soggetti devono indossare scarpe e vestiti comodi³³.

1.3.4.4 Attrezzatura

- Corridoio lungo almeno 25 metri (preferibilmente pavimento in piastrelle o linoleum)
- Nastro adesivo da porre sul pavimento
- Metro
- Cronometro
- Due conetti

1.4 Approcci terapeutici

La SMA, pur essendo una malattia neuromuscolare monogenetica, può essere considerata patologia sistemica; lo spettro fenotipico risultante è variabile e complesso. Di conseguenza, l'assistenza dei pazienti con SMA richiede una gestione interdisciplinare di tipo pneumologico, riabilitativo, nutrizionale e gastroenterologico, ortopedico e psicosociale. Le raccomandazioni generali sul trattamento sono state pubblicate nel 2007 nei primi standard di cura della SMA³⁹. Tuttavia, l'applicazione di questi risulta essere molto variabile ed è spesso influenzata da fattori culturali, socioeconomici e dalla disponibilità di risorse a livello statale/regionale. Grazie ai progressi e ai miglioramenti nell'assistenza nell'ultimo decennio, è stata pubblicata nel 2018 una versione aggiornata delle raccomandazioni per la SMA e per la cura del paziente^{14, 40}.

L'approvazione di trattamenti farmacologici innovativi e la revisione di standard di cura assistenziali e riabilitativi hanno modificato radicalmente la storia naturale di questa malattia⁹.

1.4.1 Approcci farmacologici

Sono numerose le terapie farmacologiche sperimentate con trial clinici, seppur non tutte siano state in grado di raggiungere risultati promettenti agli end points primari. Tuttavia, tali studi hanno permesso di raccogliere informazioni utili per i successivi trial.

Gli sviluppi terapeutici, a seconda del meccanismo di azione utilizzato, possono essere suddivisi in (Figura 12):

1) Approcci SMN dipendenti:

- terapie volte a modificare lo splicing di *SMN2*: Nusinersen, Risdiplam, Branaplam, Salbutamolo.
- terapie volte alla sostituzione del gene *SMN1*: AVXS-101 (terapia genica).

2) Approcci SNM indipendenti:

- terapie volte alla regolazione della crescita muscolare: inibitori della miostatina, attivatori della troponina rapida.

Capitolo 1 – Background: l'atrofia muscolare spinale

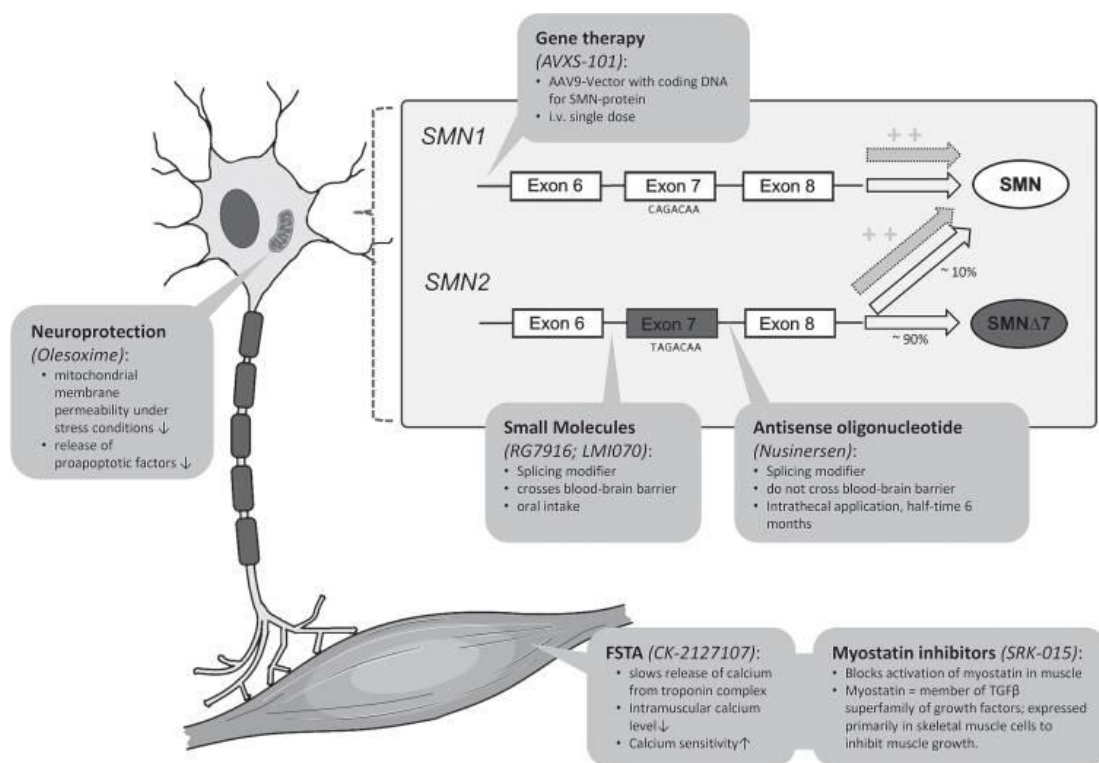


Figura 12 - Illustrazione dei diversi approcci terapeutici nella SMA a seconda dei meccanismi di azione ⁹.

1.4.1.1 Nusinersen

Rappresenta la prima terapia farmacologica per tutti i tipi di SMA 5q.

Nusinersen è stato approvato dall'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) nel mese di settembre 2017. Nel 2016 è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e nel giugno 2017 dall'Agencia Europea del farmaco (EMA).

È un oligonucleotide antisenso (ASO), ossia una sequenza di acidi nucleici a singolo filamento progettate per legarsi ad una regione specifica del pre-mRNA di *SMN2* e modularne quindi l'espressione genica. Il legame di Nusinersen a livello dell'introne 7 blocca l'azione di una proteina (*splicing silencer*) che normalmente impedisce lo splicing corretto di *SMN2*. Questo permette così il potenziamento dell'inclusione dell'esone 7 nel trascritto (mRNA) di *SMN2* e una maggiore quantità di proteina SMN stabile e funzionante ⁸. Nella seguente figura (Figura 13) è rappresentato il meccanismo di azione descritto.

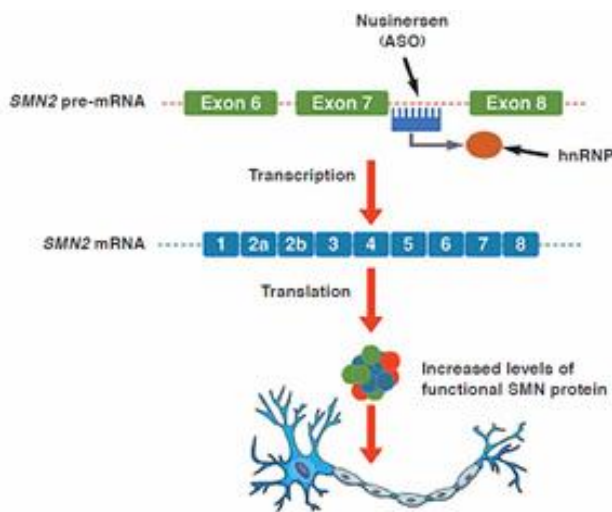


Figura 13 - Meccanismo d'azione Nusinersen ⁴⁵.

La somministrazione di Nusinersen avviene tramite iniezione intratecale, in quanto gli ASO non attraversano in modo efficiente la barriera emato-encefalica.

Ogni fiala, che rappresenta la singola dose, contiene 12,5 mg di farmaco in 5 ml di volume. Prima della somministrazione si raccomanda la fuoriuscita di 5 ml di liquor ⁴².

Il trattamento dovrebbe essere iniziato appena possibile dopo la diagnosi in tutte le forme di SMA 5q, con quattro dosi di carico ai giorni 0, 14, 28, 63 e successivamente con una dose di mantenimento ogni 120 giorni.

Gli eventi avversi sono principalmente legati all'esecuzione della puntura lombare (cefalea, vomito, rachialgia); sono riportati anche rischio di trombocitopenia e tossicità renale.

Prima dell'immissione in commercio di Nusinersen, i pazienti affetti da SMA tipo 1 hanno avuto possibilità di accedere al farmaco tramite specifici programmi di accesso precoce (*Early Access Programmes*, EAP), regolamentati a livello legislativo (Legge 648/1996 ⁴⁴, Legge 326/2003 ⁴⁵). In Italia solo i 5 centri che avevano partecipato al trial clinico con Nusinersen (Roma, Genova, Milano e Messina) sono stati indicati come sedi di somministrazione della terapia farmacologica ⁴³.

Successivamente saranno descritti gli studi di fase II e III effettuati o in corso, per la dimostrazione di efficacia del trattamento con Nusinersen ⁹; in seguito un breve riassunto (Figura 14).

Capitolo 1 – Background: l'atrofia muscolare spinale

Study	Design and objective	Patients	Time period	Primary outcome	Observations
SMA type I					
NURTURE (NCT02386553)	Phase 2, open label, single group assignment Assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of nusinersen	Infants (six weeks or younger) genetically diagnosed with presymptomatic SMA with two or three SMN2 copies	2015–2022*	Time to death or respiratory intervention (i.e., ventilation for six or more hours per day continuously for seven or more days or tracheostomy)	All infants were alive and none required respiratory intervention after one year of nusinersen delivery. All showed improved HINE motor milestones and appropriate age-related developmental gains (38).
SHINE (NCT02594124)	Phase 3, open label, nonrandomized, parallel assignment Evaluate the long-term safety and tolerability of nusinersen	SMA patients who previously participated in investigational studies of nusinersen (ENDEAR)	2015–2023*	Adverse events and/or serious adverse events based on neurological examination, laboratory assessment, coagulation parameters, and weight and 12-lead ECG abnormalities	Interim evaluation: Treatment was safe and well tolerated. Motor skills improved in all patients, with greater motor and developmental improvements in patients who started nusinersen therapy in ENDEAR.
ENDEAR (NCT02193074)	Phase 3, randomized, sham-procedure controlled Assess the clinical efficacy and safety of intrathecal-administered nusinersen	Infants (210 days or younger) with SMA and two SMN2 copies	2014–2016	Percentage of motor milestone responders and time to death or permanent ventilation	Overall survival and probability of event-free survival were significantly higher in the treated group. The treated group had a lower risk of death (63%) than the sham-procedure control group. Nusinersen-treated infants (53%) achieved more HINE motor milestones (i.e., 22% achieved head control, 10% were able to roll, 8% were able to sit without assistance, and 1% were able to stand). Control group infants did not gain any milestones (53).
SMA types II and III					
CHERISH (NCT02292537)	Phase 3, randomized, sham-procedure controlled Assess the clinical efficacy and safety of intrathecal-administered nusinersen	SMA patients aged 2–12 years with onset of clinical symptoms after six months of age	2014–2017	Change from baseline in HFMSE score at month 15 of treatment	Interim evaluation: Nusinersen treatment increased HFMSE score by a mean of 4 points, whereas the sham-procedure control group had a decline of 1.9 points. Final trial analyses: Children treated with nusinersen showed definite motor improvement and higher survival likelihood than the control group (116).

Figura 14 - Studi clinici su Nusinersen ¹³.Studio ENDEAR

Studio randomizzato controllato: gruppo in trattamento e gruppo di controllo (trattato con intervento fittizio senza utilizzo del farmaco ⁴⁶). 121 pazienti totali affetti da SMA di tipo 1. Chi ha ricevuto Nusinersen ha dimostrato una mortalità ridotta, una minor necessità di ventilazione assistita e un miglioramento dal punto di vista motorio. È stato inoltre osservato che i soggetti che iniziavano precocemente il trattamento, e quindi con una ridotta durata di malattia, beneficiavano maggiormente di esso. A causa di implicazioni etiche il trial è stato interrotto e tutti i pazienti sono stati inseriti nel trial open-label SHINE.

da SMA di tipo 2 e 3. Si è osservato un aumento delle funzioni motorie nei pazienti trattati e un lieve peggioramento nel gruppo di controllo. Anche questo studio è stato interrotto precocemente e tutti i pazienti sono stati trattati con Nusinersen.

Studio SHINE

Studio non randomizzato open-label ancora in corso nei pazienti inclusi nello studio ENDEAR.

Studio NORTURE

Studio di fase 2 open-label sugli effetti del trattamento pre-sintomatico con Nusinersen tuttora in corso ⁴⁸. Il campione è rappresentato da 25 soggetti con SMA di tipo 1 con 2-3 copie di *SMN2*. Tutti i 25 pazienti presentano uno sviluppo motorio adeguato all'età; in particolare si segnala il raggiungimento della posizione seduta autonoma e della deambulazione (22 su 25). Nessun soggetto è deceduto.

Un elemento ricorrente negli studi clinici su Nusinersen, ma anche su AVXS-101 è che l'efficacia dei farmaci è correlata all'età di inizio del trattamento rispetto all'esordio dei sintomi: più il trattamento è precoce, maggiore è il beneficio ^{46,47}. I risultati più promettenti sono quelli in cui il trattamento è iniziato in fase pre-sintomatica, in quanto la degenerazione neuronale, se non fermata, progredisce rapidamente.

2. Definizione del quesito e rationale

Nella fase preliminare dello studio è stato formulato il quesito clinico con il metodo PICO per effettuare una revisione sistematica delle evidenze disponibili.

Sono poi state selezionate delle parole chiave, utilizzate per definire delle stringhe destinate alla ricerca sulle banche dati (Pubmed, CHINAL Complete, Embase, PEDro e Cochrane Library).

È stata inoltre eseguita un'indagine su libri di testo, manuali di neurologia e su motori di ricerca per approfondire l'argomento trattato.

Con i risultati ottenuti dalla revisione della letteratura scientifica è stato possibile porre le basi per lo studio preso in considerazione.

2.1 Definizione del quesito

Per la definizione del quesito è stato utilizzato il metodo PICO.

P – Patients – Soggetti affetti da SMA in età pediatrica e in età adulta in trattamento con Nusinersen.

I – Intervention – Valutazione funzionale motoria.

C – Comparison

O – Outcome – Utilizzo delle scale funzionali come strumento di verifica dell'efficacia del trattamento con Nusinersen.

2.1.1 Revisione della letteratura

A partire dal PICO illustrato sono state individuate le seguenti stringhe di ricerca a seconda del database utilizzato:

PubMed: (("Motor Skills"[Mesh] OR motor-skill* OR motor-development OR motor-ability* OR motoric OR fine-motor OR gross-motor) OR (chop-intend OR hfmse OR

"Hammersmith Functional Motor Scale Expanded" OR "Revised Upper Limb Module" OR rulm OR "Six minute walking test" OR "six minutes walk test" OR 6mwt)) AND (Nusinersen OR Spinraza)

CINAHL Complete: (((MH "Motor Skills+") OR (motor-skill* OR motor-development OR motor-abilit* OR motoric OR fine-motor OR gross-motor)) OR (chop-intend OR hfmse OR "Hammersmith Functional Motor Scale Expanded" OR "Revised Upper Limb Module" OR rulm OR "Six minute walking test" OR "six minutes walk test" OR 6mwt)) AND (Nusinersen OR Spinraza)

Embase: ('nusinersen'/exp OR nusinersen OR spinraza) AND ('motor performance'/exp OR 'motor performance' OR 'motor skill*' OR 'motor development' OR 'motor abilit*' OR motoric OR 'fine motor' OR 'gross motor' OR motor OR 'chop intend' OR hfmse OR 'hammersmith functional motor scale expanded' OR 'revised upper limb module' OR rulm OR 'six minute walking test' OR 'six minutes walk test' OR 6mwt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Sono stati interrogati anche Cochrane Lybrary e Pedro inserendo solo il nome del farmaco. Il primo database ha fornito risultati pertinenti, il secondo nessuno.

2.1.2 Fasi di ricerca

Sono state effettuate quattro fasi di ricerca (in data 25/08/2020, 20/07/2020, 10/06/2020, 15/05/2020) sui database su citati. Nel seguente grafico (Grafico 1) è possibile osservare la crescita esponenziale della letteratura pubblicata negli ultimi anni.

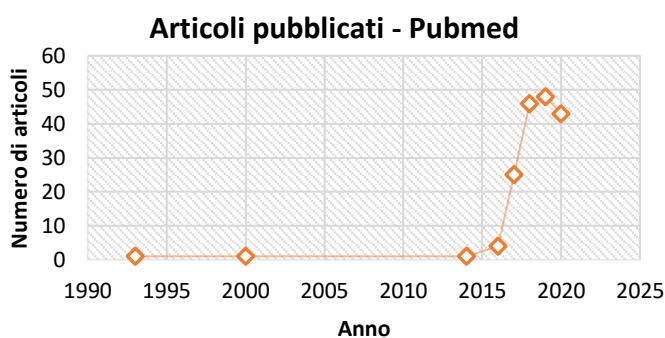


Grafico 1 - Andamento relativo alla pubblicazione di articoli su Pubmed.

Capitolo 2 – Definizione del quesito e rationale

Nelle seguenti tabelle sono riportati i numeri degli articoli reperiti in totale e i titoli, abstract e full text presi in considerazione per la revisione della letteratura relativa allo studio in oggetto.

Pubmed

Data	Numero di articoli	Titolo	Abstract	Full Text
25/08/2020	155	48	24	18
20/07/2020	151	47	23	17
10/06/2020	141	47	23	16
15/05/2020	139	46	22	16

Tabella 2 – Revisione della letteratura su Pubmed.

CHINAL complete

Data	Numero di articoli	Titolo	Abstract	Full Text
25/08/2020	12	11	11	11 (10 già selezionati su pubmed)
20/07/2020	11	10	10	10 (9 già selezionati su pubmed)
10/06/2020	11	10	10	10 (9 già selezionati su pubmed)
15/05/2020	10	9	9	9 (8 già selezionati su pubmed)

Tabella 3 - Revisione della letteratura su CHINAL Complete.

Embase

Per ridurre il numero di articoli presenti con la stringa citata, sono stati associati due filtri:

- Data di pubblicazione: compresa tra il 2015 e il 2020.
- Tipo di studio: Cochrane, revisioni sistematiche, trial controllati e controllati randomizzati.

In questo database è stata effettuata una sola ricerca il 20/08/2020.

Data	Numero di articoli	Titolo	Abstract	Full Text
20/08/2020	61	17	15	9

Tabella 4 - Revisione della letteratura su Embase.

Cochrane Library

Interrogando questo database sono state reperite due revisioni sistematiche, già trovate con la stringa utilizzata su Pubmed.

2.2 Razionale ed obiettivi

Sono numerosi gli studi pubblicati da quando Nusinersen è stato messo in commercio. È importante effettuare una distinzione tra quelli riguardanti l'età pediatrica, quantitativamente maggiori e con prove d'efficacia superiore, e l'età adulta, quantitativamente minori e con risultati meno promettenti.

In generale, i risultati confermano l'efficacia del trattamento farmacologico, misurata prevalentemente con scale di funzionalità motoria.

Questo studio ha l'obiettivo di descrivere ed analizzare la casistica dei pazienti in carico presso i presidi Ospedalieri Regina Margherita e Molinette dell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, ponendo particolare attenzione al ruolo e all'importanza delle scale di valutazione funzionale utilizzate per la misurazione dell'efficacia dei trattamenti innovativi.

Si descrivono e analizzano, in particolare:

- I fenotipi e l'evoluzione clinica dei pazienti affetti da SMA in trattamento farmacologico con Nusinersen. Per far ciò si utilizzano i risultati delle valutazioni motorie somministrate nei vari follow up prestabiliti.
- Possibili correlazioni tra caratteristiche cliniche e genetiche e la risposta alla terapia stessa.

3. Progetto

Tale elaborato presenta uno studio osservazionale retrospettivo condotto da aprile ad agosto 2020 presso i presidi Ospedalieri Regina Margherita e Molinette dell’A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino. La casistica presa in considerazione è costituita da pazienti con SMA in terapia con Nusinersen nel periodo tra gennaio 2018 e agosto 2020.

I dati sono stati raccolti sul sistema informatizzato dell’Azienda Ospedaliera (TrackCare) e su cartelle cliniche cartacee. In particolare, sono stati inseriti in un database tutti i punteggi delle valutazioni funzionali, compresi quelli inviateci dai colleghi dell’Ospedale Gaslini di Genova relativi a valutazioni nell’ambito del programma EAP, oltreché informazioni anamnestiche e di evoluzione clinica.

Non è stata richiesta approvazione al Comitato Etico; è stato fatto firmare, tuttavia, un consenso informato (vedi appendice 4) a tutte le valutazioni effettuate.

3.1 Materiali e metodi

3.1.1 *Campione dello studio*

Il campione dello studio è formato da pazienti in età pediatrica e pazienti adulti. Sono stati fissati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

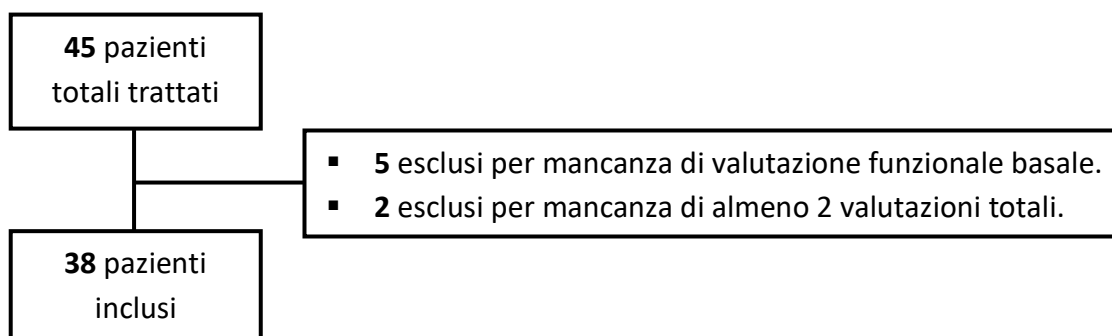
3.1.1.1 *Criteri di inclusione*

- Pazienti affetti da SMA di tipo 1, 2 o 3 con diagnosi genetica confermata;
- Presenza della valutazione funzionale basale effettuata prima dell’inizio della terapia;
- Presenza di almeno due valutazioni funzionali.

3.1.1.2 Criteri di esclusione

- Pazienti affetti da SMA di tipo 0 o 4;
- Soggetti senza diagnosi genetica confermata;
- Assenza di valutazione funzionale antecedente l'inizio del trattamento;
- Assenza di almeno due valutazioni funzionali.

Il campione dello studio è, dunque, rappresentato da 38 soggetti con età inclusa tra 0,7 mesi e 64,1 anni. Sono stati esclusi 7 soggetti, in quanto non soddisfacevano i criteri di inclusione; in particolare di 5 pazienti non si aveva a disposizione la valutazione funzionale basale e di 2 pazienti non c'erano almeno due valutazioni totali.



3.1.2 Strumenti

Verranno in seguito descritti gli strumenti utilizzati sia per l'effettuazione delle valutazioni funzionali motorie, sia per la raccolta dei dati.

3.1.2.1 Scale di valutazione

Le scale di valutazione utilizzate sono la CHOP INTEND (descritta nel sottocapitolo 1.3.1), la HFSME (1.3.2), la RULM (1.3.3) e il 6MWT (1.3.4).

La scelta della scala da somministrare varia a seconda del tipo di SMA, dell'età dei pazienti e del progresso clinico.

La scala CHOP INTEND è stata somministrata a tutti i pazienti con SMA 1. Nei soggetti sopra l'anno e con un punteggio superiore a 40, o con acquisizione della posizione seduta, è stata somministrata anche la HFSME, in quanto necessaria per andare ad indagare l'acquisizione di ulteriori funzioni non verificabili con la sola CHOP INTEND a causa di un probabile "effetto plateau".

L'HFSME e la RULM sono state somministrate a tutti i pazienti con SMA di tipo 2 e 3. La RULM solo nei pazienti con età superiore a 14 anni. Il 6MWT è stato somministrato a tutti i pazienti con SMA di tipo 3 ancora deambulanti sopra i 14 anni.

Tutti i pazienti sono stati valutati prima dell'inizio del trattamento con Nusinersen (T0), dopo la fase di carico, ossia dopo la IV infusione (T1) e prima di ogni altra infusione (T2, T3, T4...).

3.1.2.2 Strumenti per la raccolta dei dati

Excel rappresenta lo strumento informatico utilizzato per la raccolta dei dati e per il compimento di una prima fase di analisi, oltreché per la realizzazione di grafici per la descrizione della casistica. I dati sono stati reperiti sul sistema informatizzato dell'Azienda Ospedaliera (TrackCare) e su cartelle cliniche cartacee.

Per ogni soggetto sono stati rilevati i seguenti parametri:

- Dati anagrafici: data di nascita, sesso, eventuale decesso.
- Storia di malattia: tipo di mutazione genetica, numero di copie di SMN2, esordio clinico della sintomatologia, data ed età al momento della diagnosi genetica, forma clinica di SMA.
- Funzionalità motoria misurata tramite l'utilizzo di scale di valutazione motoria.

3.1.3 Analisi statistiche

Per le analisi descrittive sono stati utilizzati i test di Kruskal-Wallis, Pearson e Wilcoxon. Per le analisi di associazioni è stato utilizzato un modello di regressione per dati longitudinali dei minimi quadrati generalizzati, GLS (Generalized Least Square). È stata specificata una struttura di correlazione per tenere conto delle osservazioni ripetute effettuate sullo stesso paziente nel corso del tempo. La bontà di adattamento del modello è stata valutata su diversi tipi di correlazioni tra i dati. La struttura auto regressiva di primo ordine (CAR 1 - Continuous Autoregressive) è risultata associata ad una migliore bontà di adattamento del modello valutata sulla base dell'AIC score. La struttura di correlazione CAR del primo ordine introduce una dipendenza dell'osservazione effettuata su un paziente al tempo t dall'osservazione al tempo t-1.

3.2 Risultati

3.2.1 Analisi descrittive

Il campione, come già detto, è costituito da 38 soggetti con SMA di tipo 1, 2 e 3, tutti trattati con Nusinersen. Nello specifico 9 soggetti sono affetti da SMA 1, 15 da SMA 2 e 14 da SMA 3 (Grafico 2). In totale sono presenti 14 pazienti di sesso femminile e 24 di sesso maschile.

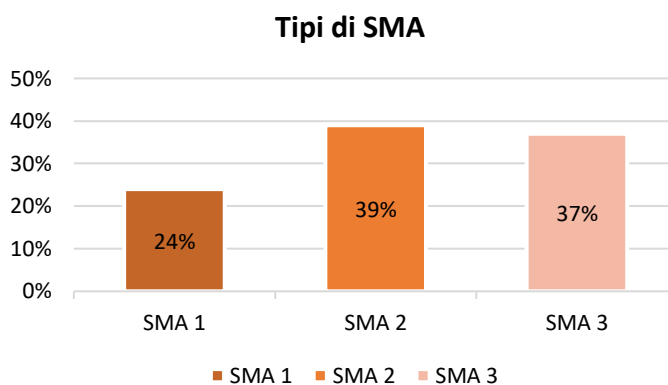


Grafico 2 - Percentuali di pazienti affetti da SMA di tipo 1, 2 o 3.

	N	1	2	3	Test statistici
		(N=9)	(N=15)	(N=14)	
Età ad agosto 2020	38				$F_{2,35}=23.89$, $P<0.01^1$
Mediana (Range interquartile)		3.78 (2.11—4.20)	21.5 (5.5—30.5)	39.1 (32.1—55.3)	
Range		0.69—20.87	3.9—48.0	7.7—64.2	
Sesso (M)	38	7/9 (77.778)	10/15 (66.667)	7/14 (50.000)	$\chi^2 = 1.95$, $P=0.38^2$
Esordio sintomi	38				$F_{2,35}=82.94$, $P<0.01^1$
Mediana (Range interquartile)		0.178 (0.085—0.532)	0.748 (0.600—0.909)	4.75 (1.50—6.63)	
Range		0.000—0.666	0.499—1.255	1.50—11.51	

Tabella 5 - Età attuale, sesso ed esordio sintomi; test statistici di Person e Kruskal-Wallis.

I tre gruppi, costituiti da pazienti con SMA di tipo 1, 2 e 3, sono omogenei per sesso; risulta, invece, esserci una differenza statisticamente significativa ($P<0,01$) per quanto riguarda l'età attuale e l'esordio dei sintomi.

Come si può evincere dalla tabella 6, dei pazienti con SMA di tipo 1, otto presentano 2 copie di SMN2 (89%) e uno 3 copie (11%). Dei pazienti con SMA di tipo 2, due

Capitolo 3 – Progetto

presentano 2 copie (17%), nove 3 copie (75%) e uno 4 copie (8%). Infine, dei pazienti con SMA di tipo 3, due presentano 3 copie (17%), nove 4 copie (75%) e uno 5 copie (8%). Di cinque pazienti non è stato possibile reperire il numero di copie (Grafico 3). È presente una differenza statisticamente significativa di numero di copie di SMN2 nei gruppi SMA 1, SMA 2 e SMA3.

	N	1	2	3	Test statistici
		(N=9)	(N=15)	(N=14)	
Numero copie SMN2	27				$\chi^2=35.02$, $P<0.01^2$
2		8/9 (88.889)	2/12 (16.667)	0/12 (0.000)	
3		1/9 (11.111)	9/12 (75.000)	2/12 (16.667)	
4		0/9 (0.000)	1/12 (8.333)	9/12 (75.000)	
5		0/9 (0.000)	0/12 (0.000)	1/12 (8.333)	

Tabella 6 - Numero di copie SMN2; test di Pearson.

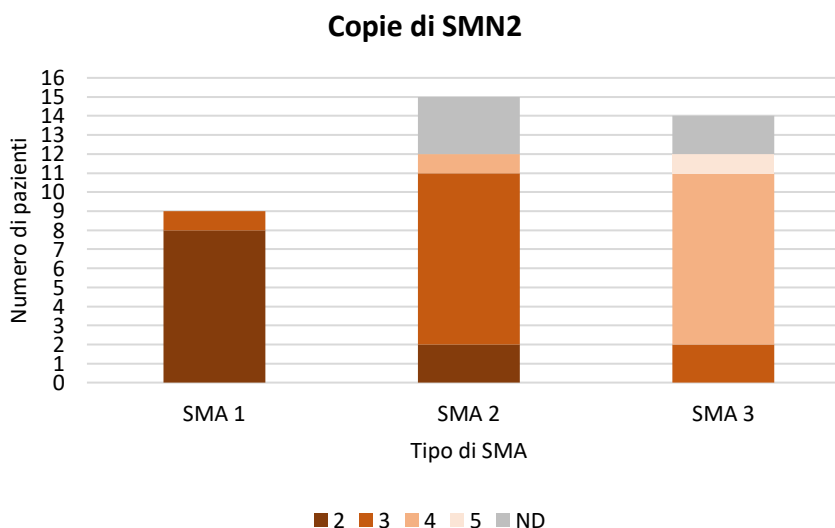


Grafico 3 - Numero di copie SMN2 a seconda del tipo di SMA.

Per una maggior chiarezza, soprattutto in fase di analisi, il campione è stato suddiviso a sua volta in due sottogruppi: pazienti in età pediatrica e pazienti adulti. Si considerano soggetti in età pediatrica quelli che ad agosto 2020 avevano un'età inclusa tra 0 e 13,9 anni e in età adulta sopra i 14 anni.

Capitolo 3 – Progetto

Nel successivo grafico (Grafico 4) si osserva il numero di pazienti con SMA di tipo 1, 2 e 3 in età pediatrica e in età adulta.

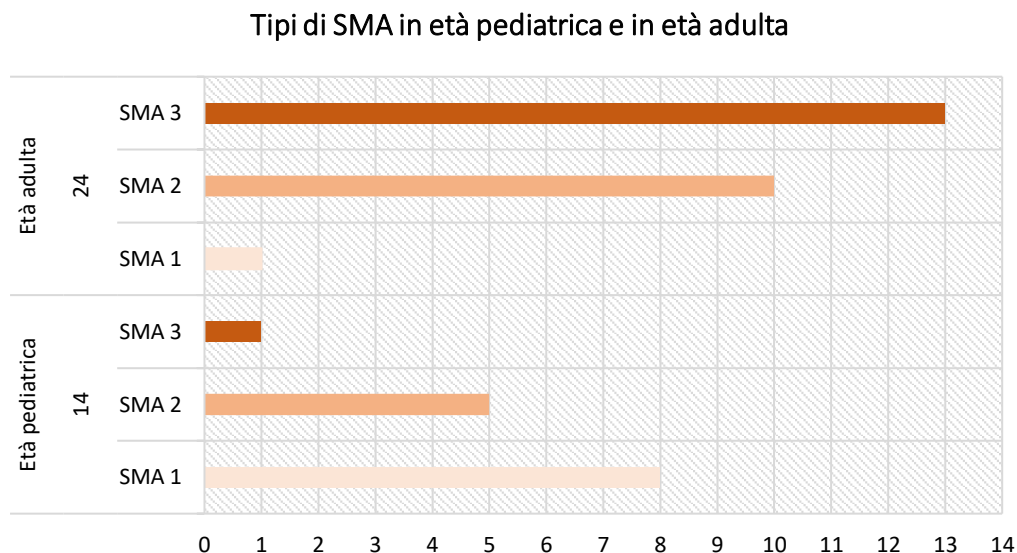


Grafico 4 - Numero di pazienti con SMA 1, 2 o 3 sotto i 14 anni e sopra i 14 anni.

Nel grafico 5 e nella tabella 7 si presenta il numero di infusioni somministrate in totale ai pazienti. Ad esempio, sono state effettuate nove infusioni su 9 pazienti in età pediatrica e 4 in età adulta. Si ricorda a tal proposito che nella popolazione adulta le infusioni sono iniziate in un secondo momento, dunque il numero totale sarà ridotto.

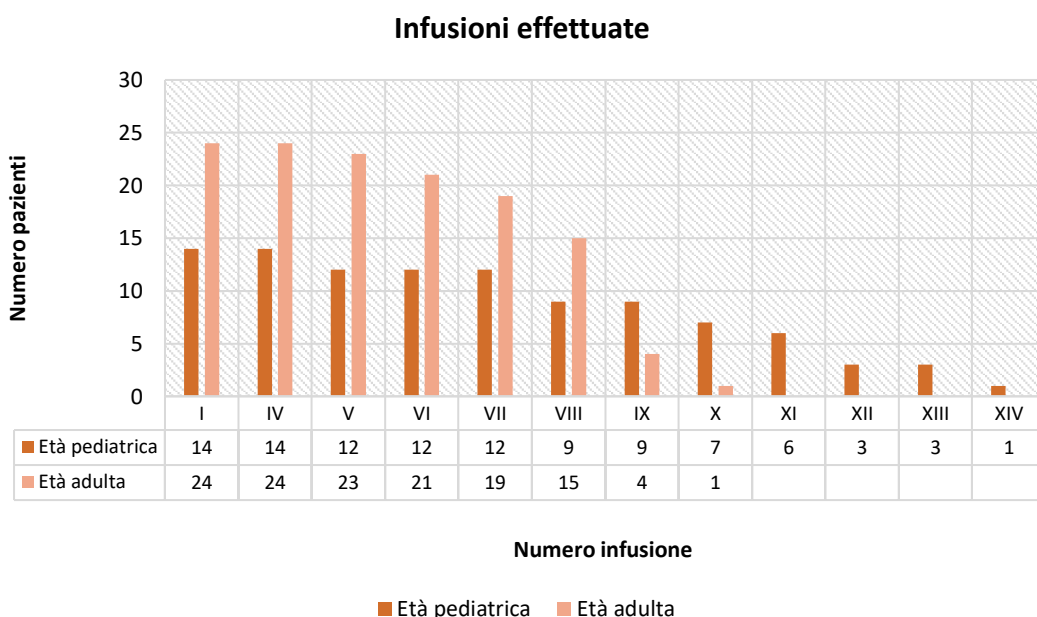


Grafico 5 - Numero di infusioni effettuate dai pazienti.

Capitolo 3 – Progetto

	N	1	2	3	Test statistici
		(N=62)	(N=93)	(N=78)	
Numero infusioni	233				$F_{2,230}=3.10$, $P=0.05^1$
Mediana (Range interquartile)		6 (4–9)	6.00 (4.00–7.33)	5 (4–7)	
Range		1–14	1–11	1–10	
Infusione	233				$\chi_{2,22}=29.03$, $P=0.142$
I		9/62 (14.5161)	15/93 (16.1290)	14/78 (17.9487)	
IV (64 giorni)		9/62 (14.5161)	15/93 (16.1290)	14/78 (17.9487)	
V (184 giorni)		7/62 (11.2903)	15/93 (16.1290)	13/78 (16.6667)	
VI (304 giorni)		7/62 (11.2903)	13/93 (13.9785)	13/78 (16.6667)	
VII (424 giorni)		7/62 (11.2903)	12/93 (12.9032)	12/78 (15.3846)	
VIII (544 giorni)		5/62 (8.0645)	12/93 (12.9032)	7/78 (8.9744)	
IX (664 giorni)		4/62 (6.4516)	5/93 (5.3763)	4/78 (5.1282)	
X (784 giorni)		4/62 (6.4516)	3/93 (3.2258)	1/78 (1.2821)	
XI (904 giorni)		3/62 (4.8387)	3/93 (3.2258)	0/78 (0.0000)	
XII (1024 giorni)		3/62 (4.8387)	0/93 (0.0000)	0/78 (0.0000)	
XIII (1144 giorni)		3/62 (4.8387)	0/93 (0.0000)	0/78 (0.0000)	
XIV (1264 giorni)		1/62 (1.6129)	0/93 (0.0000)	0/78 (0.0000)	
Età alla prima somministrazione	233				$F_{2,230}=167.45$, $P<0.01^1$
Mediana (Range interquartile)		2.03 (1.09–3.24)	13.7 (3.6–25.9)	40.9 (31.4–54.4)	
Range		0.19–20.66	1.7–47.1	6.4–63.9	

Tabella 7 – Descrizione delle infusioni effettuate e dell'età alla somministrazione; test statistico di Kruskal-Wallis.

Nella tabella 8 si riporta un'analisi descrittiva dei punteggi al baseline, pre-trattamento, rispetto al tipo di SMA.

Si evidenzia una differenza statisticamente significativa di punteggio nei tre gruppi alla scala HFSME e RULM. Il range di punteggio riportato nel gruppo SMA di tipo 1 nella scala HFSME e RULM è rappresentato da un solo paziente, in quanto in età pediatrica non sono presenti valutazioni al baseline con l'utilizzo della scala HFSME e non è stata somministrata a nessun paziente la scala RULM.

Capitolo 3 – Progetto

	N	1	2	3	Test statistici
		(N=62)	(N=93)	(N=78)	
CHOP INTEND	8				
Mediana (Range interquartile)		29.5 (26.4–35.9)	—	—	
Range		4–40	—	—	
HFSME	30				$F_{2,27}=7.67,$ $P<0.01^1$
Mediana (Range interquartile)		0 (0–0)	6.00 (0.17–15.50)	46.0 (8.9–56.1)	
Range		0–0	0–37	1–64	
RULM	23				$F_{2,20}=9.28,$ $P<0.01^1$
Mediana (Range interquartile)		0 (0–0)	10.0 (0.0–19.3)	37.0 (22.3–37.0)	
Range		0–0	0–24	0–38	
6MWT	6				
Mediana (Range interquartile)		—	—	439 (323–552)	
Range		—	—	294–579	

Tabella 8 – Descrizione dei punteggi al baseline alle varie scale; test statistico di Kruskal-Wallis e Pearson.

Successivamente si effettuerà un'analisi descrittiva dei sottotipi di SMA. Verranno descritti gli andamenti di punteggio considerando la differenza mediana tra T0 (valutazione al baseline) e le valutazioni effettuate a T1 (IV infusione - 2 mesi), T2 (VII infusione - 14 mesi), T3 (X infusione - 26 mesi) e T4 (XIII infusione - 38 mesi).

3.2.1.1 SMA di tipo 1

Età pediatrica

Tale gruppo è costituito da 8 pazienti, di cui 2 femmine (25%) e 6 maschi (75%), con età compresa, ad agosto 2020, tra 0,7 e 4,2 anni.

Tre bambini hanno iniziato la somministrazione di Nusinersen presso l'Ospedale Gaslini di Genova nell'ambito del programma di accesso precoce (EAP), mentre quattro hanno iniziato la terapia presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita.

Un paziente è deceduto a dieci mesi, dopo aver completato il ciclo di carico, a causa di complicazioni per un'infezione respiratoria.

L'esordio dei sintomi è compreso tra 0 e 0,7 anni, con una media a 0,3 anni e una mediana a 0,2.

Capitolo 3 – Progetto

L'età alla prima somministrazione è compresa tra 0,2 e 1,4 anni.

Il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento farmacologico è 0,5 anni, mediana 0,3, compreso in un range che va da 0,1 a 1,4 anni.

5 soggetti (63%) hanno acquisito il controllo del capo; 2 di questi avevano già un parziale controllo alla valutazione funzionale basale. Dunque, dall'inizio del trattamento 3 soggetti hanno effettivamente acquisito tale capacità.

4 soggetti (50%) hanno acquisito la posizione seduta. Questi bambini presentano quindi, dal punto di vista funzionale, delle forme di SMA tipo 2 (*sitters*), e necessitano di essere valutati con scale di valutazione diverse.

1 paziente mantiene la posizione eretta con sostegno.

Nei successivi grafici (6 e 7) è possibile osservare gli andamenti di questa popolazione misurati con la scala CHOP INTEND, e per i 4 soggetti che hanno acquisito la posizione seduta con la scala HFSME. Dunque, nei pazienti TO03, TO04, TO08 e TO09, è stata applicata inizialmente la scala CHOP INTEND e successivamente, in aggiunta, la scala HFSME.

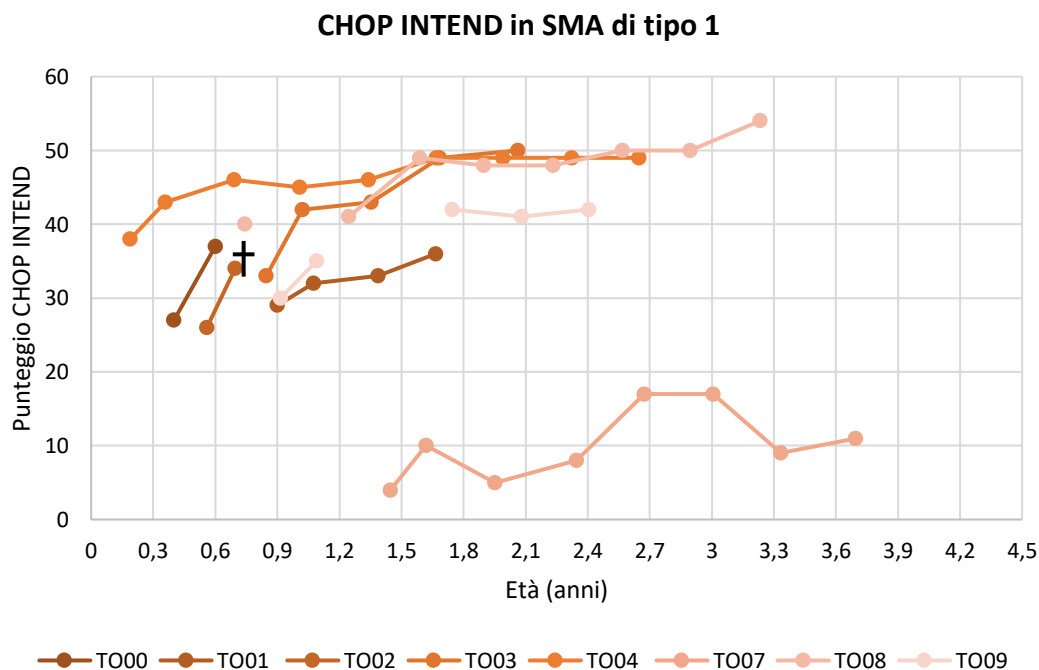


Grafico 6 - Andamento degli 8 pazienti in età pediatrica affetti da SMA 1. Misurazioni effettuate con la scala CHOP INTEND.

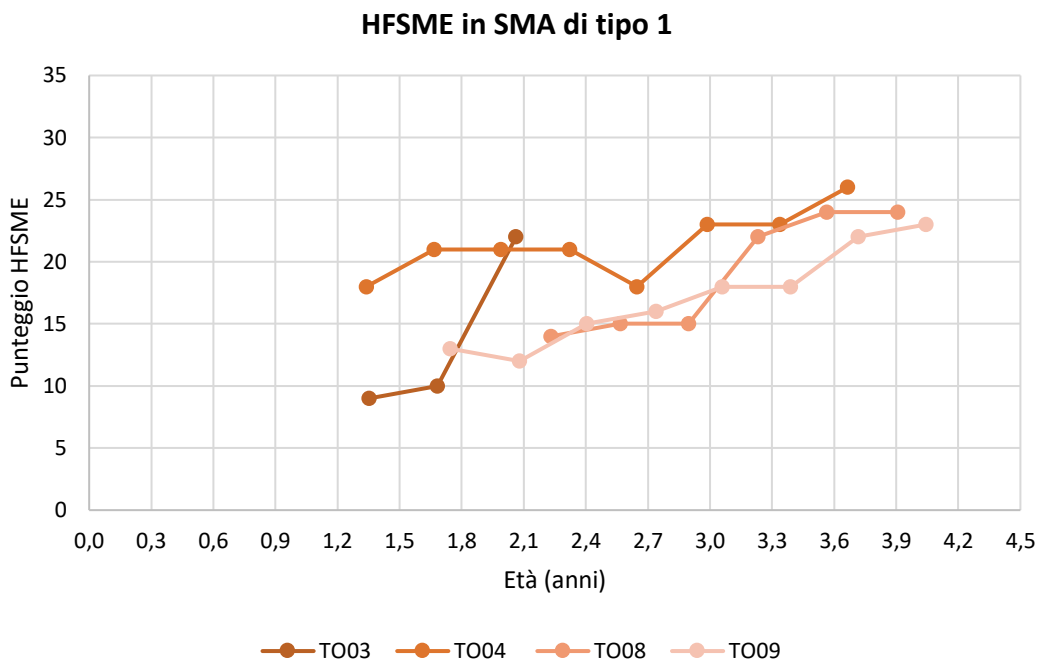


Grafico 7 – Andamento di 4 pazienti affetti da SMA 1. Misurazioni effettuate con la scala HFMSE

Nel grafico 8 si osservano gli andamenti di tutti i pazienti a partire dalla prima infusione. Le curve colorate con sfumature di verde sono legate alle misurazioni con HFSME nei 4 pazienti che hanno acquisito la posizione seduta.

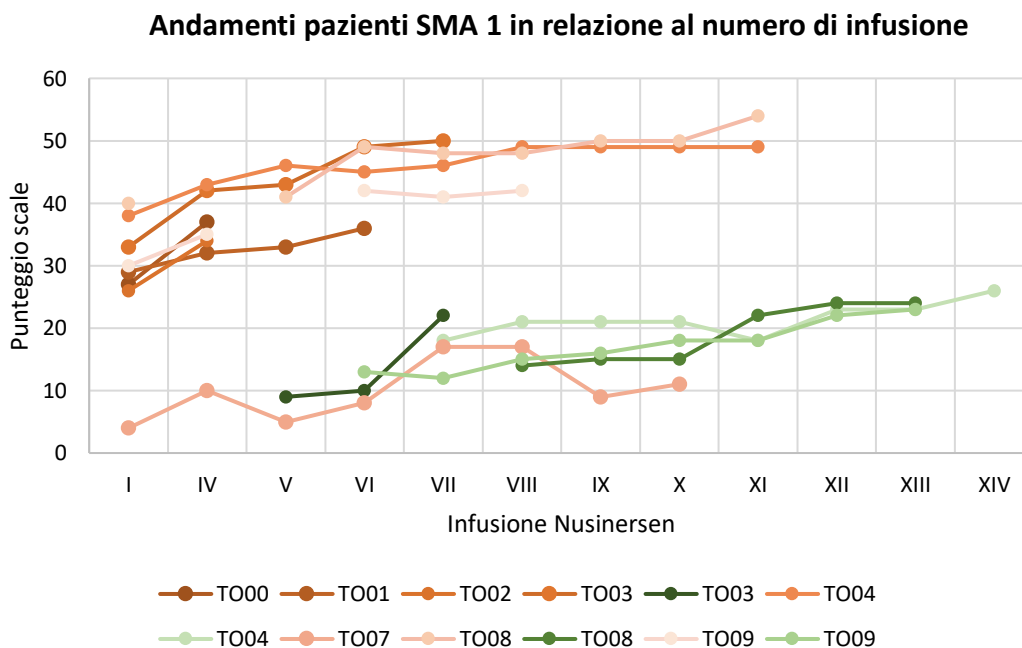


Grafico 8 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 1 misurati con scala CHOP INTEND (sfumature rosa) e HFSME (sfumature verdi) in relazione al numero di infusione.

Si osserva un aumento di punteggio alla scala CHOP INTEND tra T0 e T1 (mediana 6; IQR 3,5), T0 e T2 (mediana 11; IQR 3,75), T0 e T3 (mediana di 10; IQR di 2).

Tutti i pazienti hanno acquisito da 7 a 17 punti alla scala CHOP INTEND tra la valutazione al baseline e l'ultima valutazione disponibile.

Alla scala HFSME si osserva un aumento di punteggio tra la valutazione a T2 (prima valutazione effettuata con l'utilizzo della scala HSFME) e T3 (mediana 4,5; IQR 1,5) e tra T2 e T4 (mediana 9; IQR 3). Tutti i pazienti hanno acquisito da 8 a 13 punti alla scala HFSME tra la prima e l'ultima valutazione disponibile.

Età adulta

È presente un solo paziente con SMA di tipo 1 nella popolazione adulta. Al soggetto è stata somministrata l'VIII infusione di Nusinersen. Ha ottenuto punteggi uguali a 0 in tutte le valutazioni effettuate.

3.2.1.2 SMA di tipo 2

Età pediatrica

Sono presenti 5 pazienti affetti da SMA di tipo 2, di cui 3 femmine (60%) e 2 maschi (40%), con età compresa, ad agosto 2020, tra 3,7 e 7,5.

L'esordio dei sintomi è compreso tra 0,7 e 1,3 anni, con una media a 0,8 anni e una mediana a 0,7.

L'età alla prima somministrazione è compresa tra 1,7 e 5,1.

Il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento farmacologico è 1,8 anni, mediana 1,2, compreso in un range che va da 1,0 a 4,5 anni.

Due soggetti hanno acquisito la statica eretta senza appoggio (40%) e un paziente ha acquisito la deambulazione autonoma (20%), caratteristica della forma di SMA di tipo 3.

Nel grafico 9 sono visibili gli andamenti dai pazienti in età pediatrica con SMA di tipo 2 misurati con la scala HFSME.

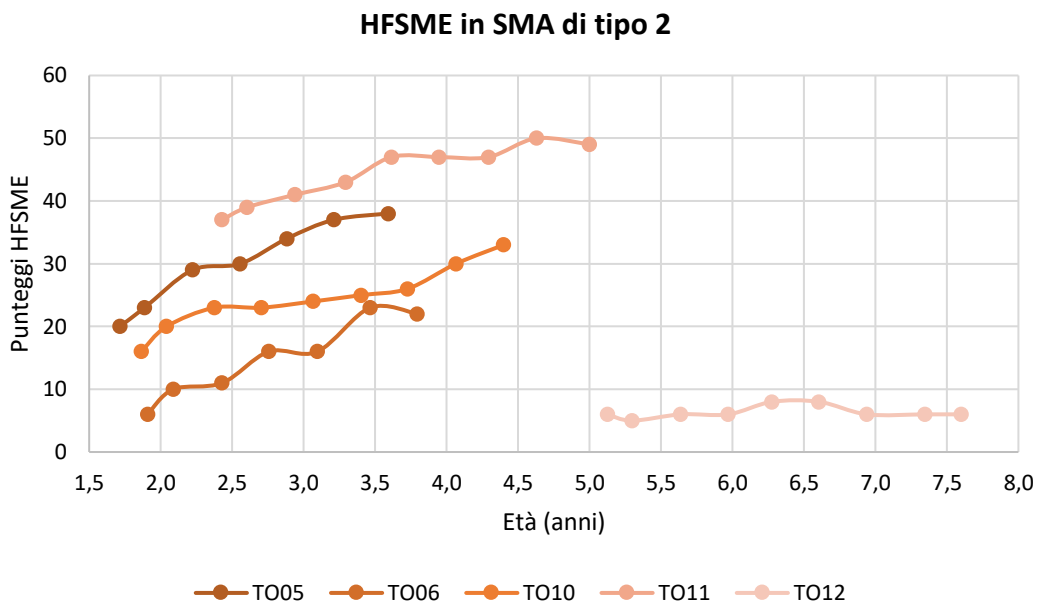


Grafico 9 - Andamento dei 5 pazienti in età pediatrica affetti da SMA 2. Misurazioni effettuate con la scala HFSME.

Nel grafico 10 si osservano gli andamenti dei pazienti affetti da SMA di tipo 2 in relazione al numero di infusione.

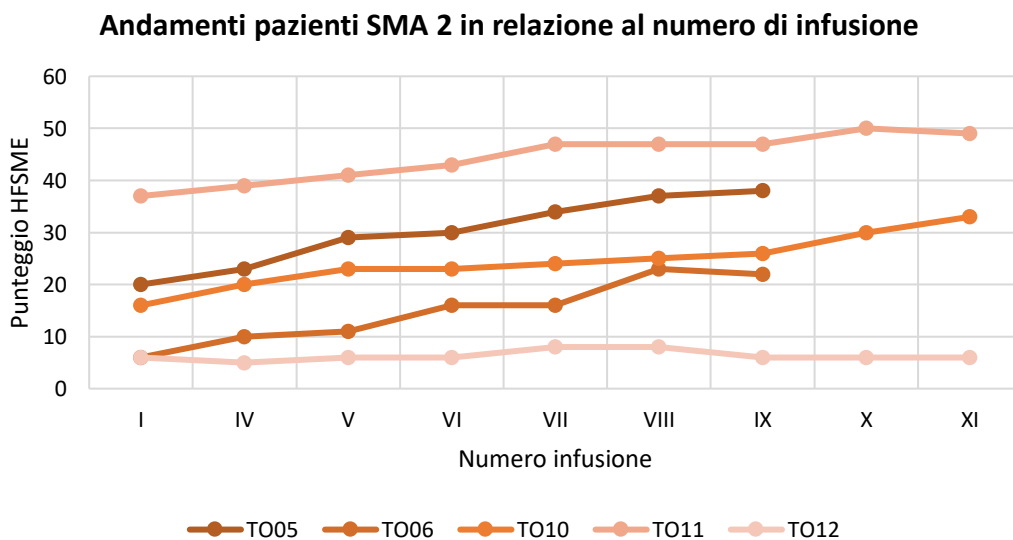


Grafico 10 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 2 in età pediatrica misurati con scala HFSME in relazione al numero di infusione.

Si evidenzia un aumento di punteggio alla scala HFSME tra T0 e T1 (mediana 3 punti, IQR 2), tra T0 e T2 (mediana 10 punti; IQR 2), e tra T0 e T3 (mediana 13 punti; IQR 7) alla VII. Tutti i pazienti hanno acquisito da 0 e 18 punti alla scala HFSME tra la valutazione al baseline e l'ultima valutazione disponibile.

Età adulta

Sono presenti 10 pazienti affetti da SMA di tipo 2, di cui 2 femmine (20%) e 8 maschi (80%), con età compresa, a luglio 2020, tra 14,0 e 47,8.

L'esordio dei sintomi è compreso tra 0,5 e 1,2 anni, con una media a 0,8 anni e una mediana a 0,8.

L'età alla prima somministrazione è compresa tra 12,1 e 46,5.

Il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento farmacologico è 26,3 anni, mediana 24, compreso in un range che va da 11,1 a 46,0 anni.

Nei grafici 11 e 12 è possibile osservare gli andamenti dei pazienti in relazione al numero di infusione, misurati con la scala HFSME e RULM.

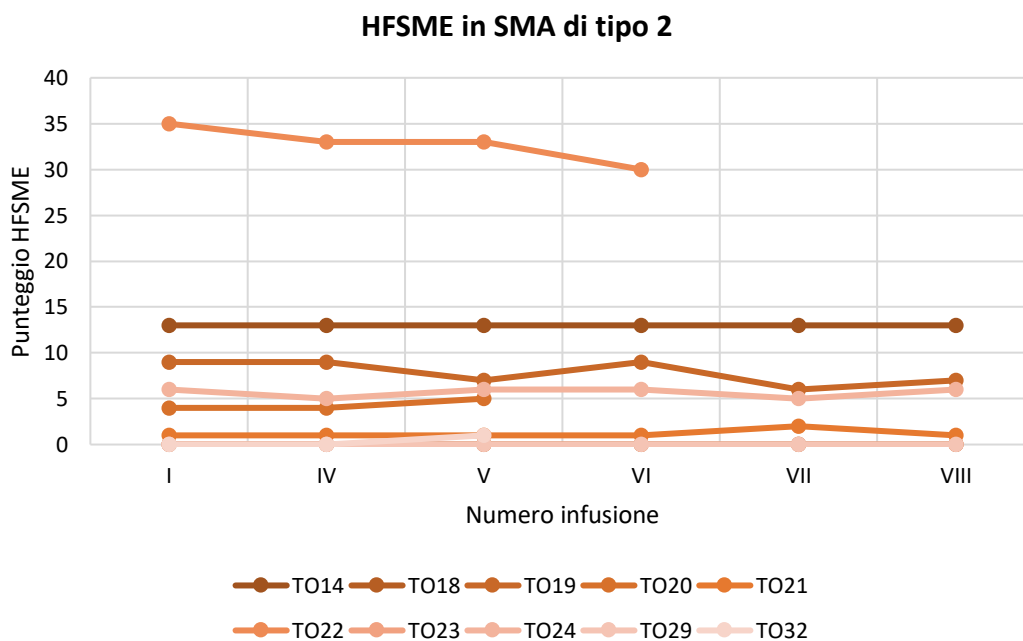


Grafico 11 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 2 in età adulta misurati con scala HFSME in relazione al numero di infusione.

Non si osservano aumenti di punteggio alla scala HFSME tra la valutazione a T0 e T1 (mediana 0; IQR 0) e tra T0 e T2 (mediana 0; IQR 0,5).

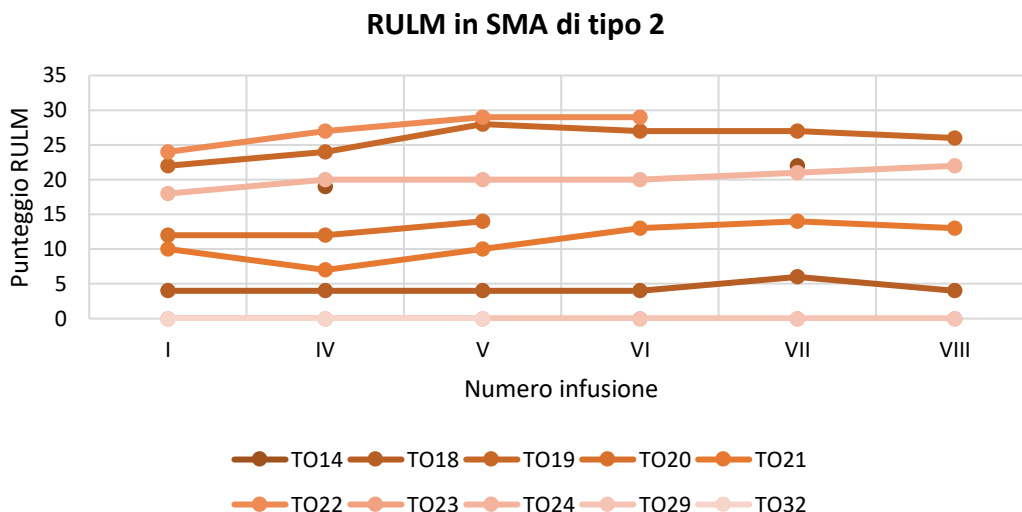


Grafico 12 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 2 in età adulta misurati con scala RULM in relazione al numero di infusione.

Non si osservano aumenti di punteggio alla scala RULM tra la valutazione a T0 e T1 (mediana 0; IQR 2); si verifica invece un aumento di punteggio tra T0 e T2 (mediana 2,5; IQR 2,25).

3.2.1.3 SMA di tipo 3

Età pediatrica

È presente un solo soggetto di sesso femminile. Ha effettuato un totale di 7 infusioni, con un aumento dei punteggi dell'HFSME da 48 (pre-trattamento) a 50.

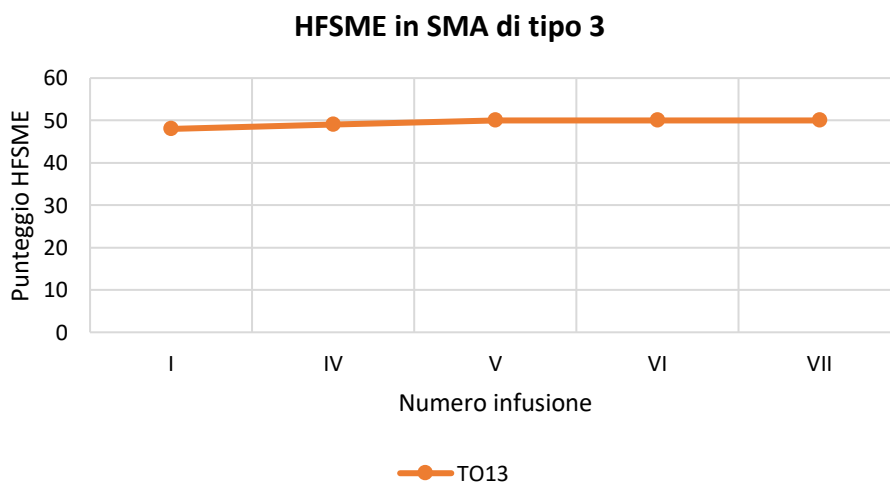


Grafico 13 – Andamento della paziente TO13 misurata con scala HFSME in relazione al numero di infusioni.

Età adulta

Sono presenti 13 pazienti affetti da SMA di tipo 3, di cui 6 femmine (46%) e 7 maschi (54%), con età compresa, ad agosto 2020, tra 15,8 e 64,1 anni. L'esordio dei sintomi è compreso tra 1,5 e 11,5 anni, con una media a 5,1 anni e una mediana a 5,5.

L'età alla prima somministrazione è compresa tra 13,6 e 62,7 anni.

Il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento farmacologico è 35,2 anni, mediana 38,6, compreso in un range che va da 12,1 a 57 anni.

8 soggetti su 13 (61%) sono ancora deambulanti.

Nei successivi grafici (Grafici 14, 15 e 16) è possibile osservare l'andamento dei punteggi alle scale funzionali HFSME e RULM e dei metri percorsi al 6MWT dai pazienti deambulanti.

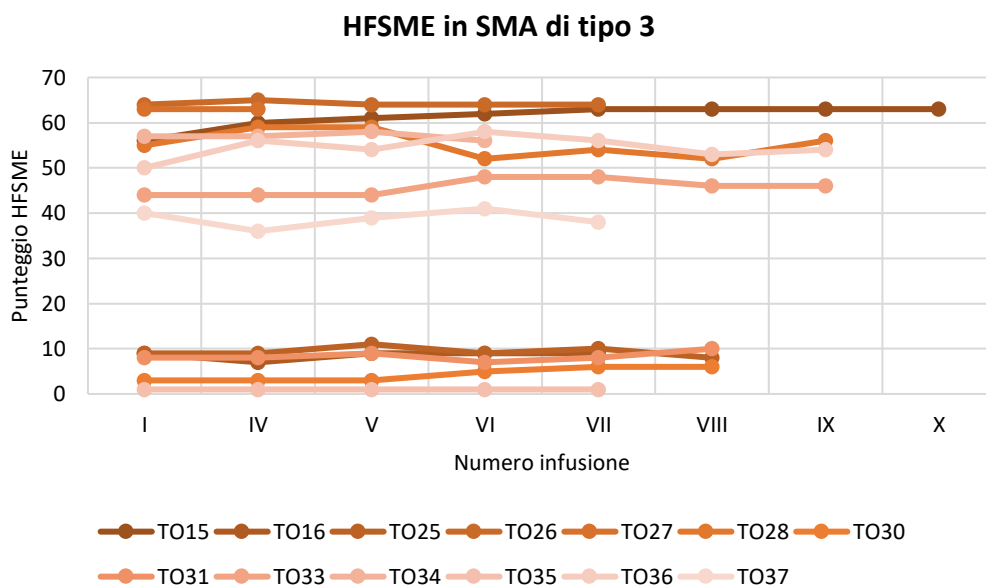


Grafico 14 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 3 in età adulta misurati con scala HFSME in relazione al numero di infusione.

Non si osservano aumenti di punteggio alla scala HFSME né tra la valutazione tra T0 e T1 (mediana 0; IQR 1), né tra T0 e T2 (mediana 0; IQR 3,5).

Capitolo 3 – Progetto

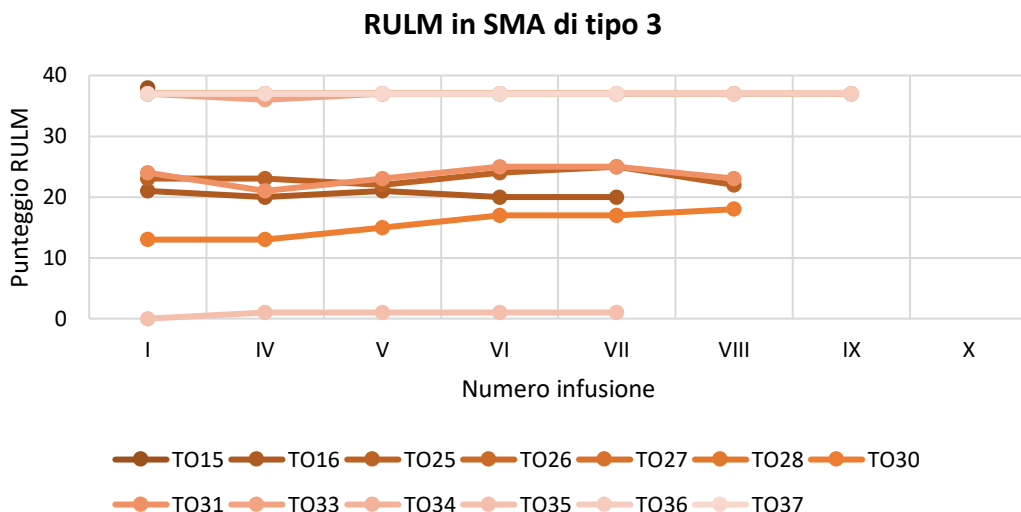


Grafico 15 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 3 in età adulta misurati con scala RULM in relazione al numero di infusione.

Non si osservano aumenti di punteggio alla scala RULM né tra la valutazione al a T0 e T1 (mediana 0; IQR 0,25), né tra T0 e T2 (mediana 0; IQR 1).

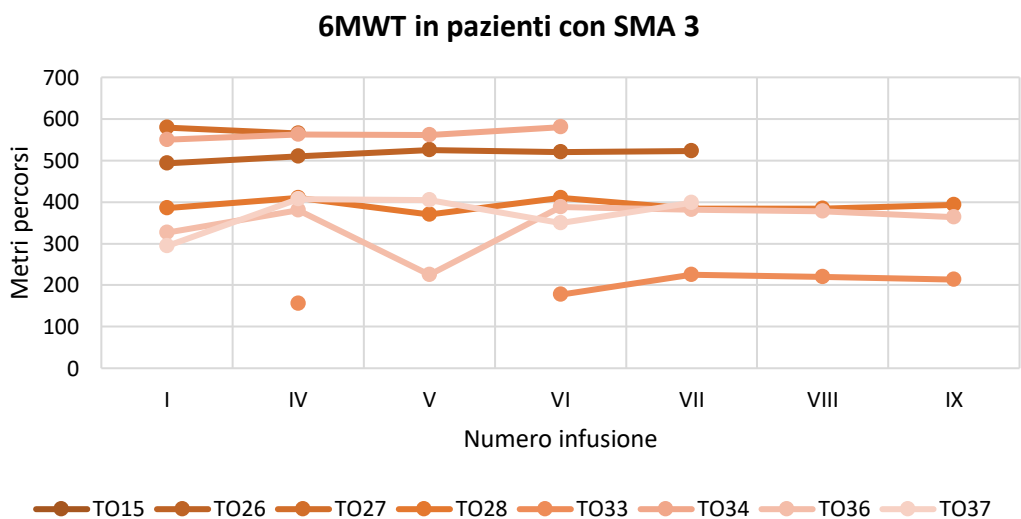


Grafico 16 - Andamenti in pazienti con SMA di tipo 3 in età adulta valutati con 6MWT in relazione al numero di infusione.

Si evidenzia un aumento di metri percorsi tra la valutazione a T0 e T1 (mediana 34,5; IQR 33,5) e tra T0 e T2 (mediana 82; IQR 74).

3.2.2 *Analisi statistiche*

Le analisi sono state effettuate considerando separatamente l'età pediatrica e l'età adulta. Sono state eseguite analisi di associazione tenendo in considerazione differenti predittori: il numero di infusioni, il punteggio al baseline, il tempo tra esordio sintomi e inizio terapia, il numero di copie di SMN2 e il tipo di SMA.

Si riporta di ogni scala il trend degli score; per le scale somministrate a pazienti con tipo di SMA differente si possono osservare i trend per tipo di SMA.

Sono poi presenti i grafici dei fattori associati allo score della scala con successiva tabella descrittiva delle variabili considerate e quindi delle correlazioni significative rispetto ad un aumento o decremento di punteggio. Si evidenziano i p-value inferiori di 0,05.

Le analisi di associazione sono effettuate con un modello di regressione per dati longitudinali dei minimi quadrati generalizzati, GLS (Generalized Least Square).

3.2.2.1 *Età pediatrica*

Si considerano per l'età pediatrica la scala CHOP INTEND e la scala HFSME in relazione al tempo di infusione.

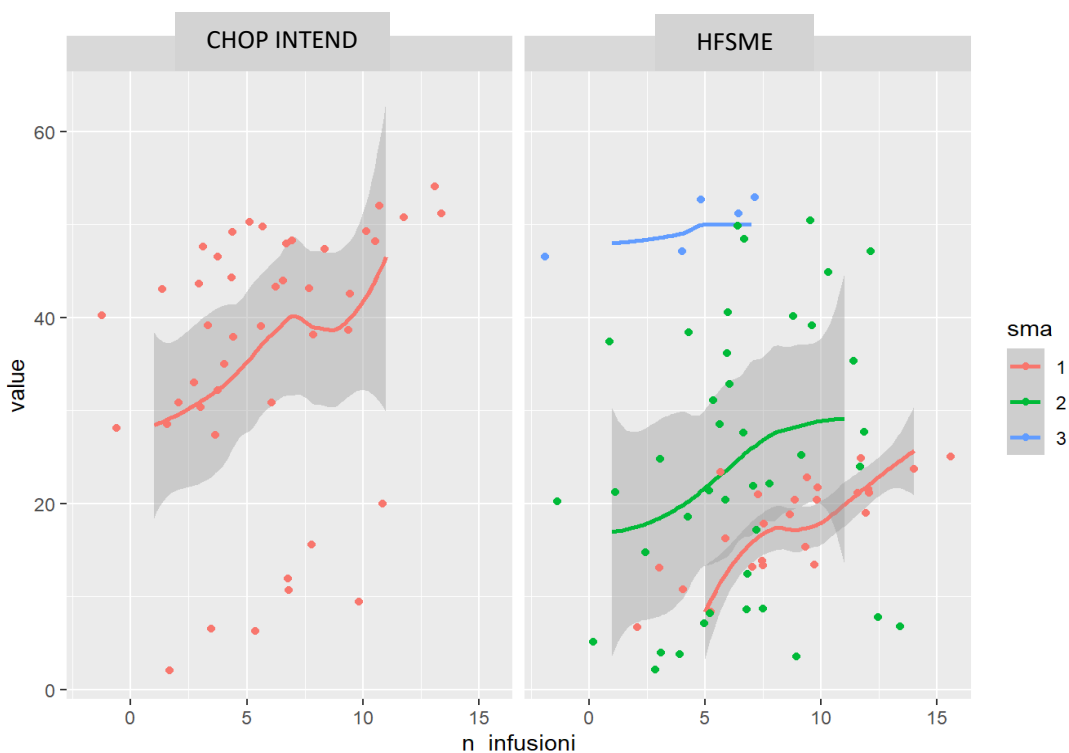


Grafico 17 - Trend degli score CHOP INTEND e HFMSE in relazione al tempo di infusione.

Capitolo 3 – Progetto

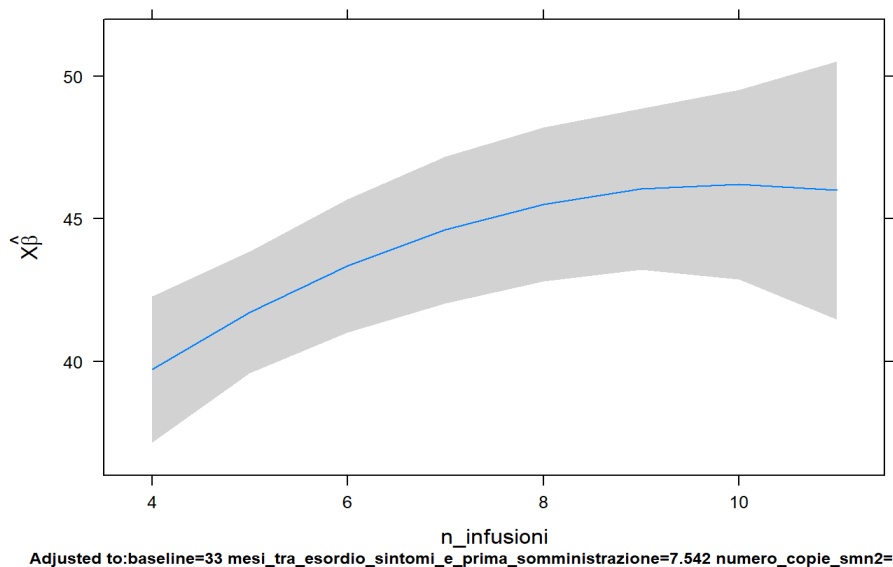


Grafico 18 - Fattori associati allo score CHOP INTEND.

Predittori	CHOP INTEND		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	16.75	0.15 – 33.34	0.057
Numero di infusioni	1.06	0.39 – 1.73	0.004
Baseline	0.75	0.24 – 1.27	0.008
Mesi tra esordio sintomi e inizio terapia	-0.28	-0.69 – 0.13	0.184
Numero copie SMN2	-1.65	-7.37 – 4.07	0.576
Osservazioni	36		

Tabella 9 – Fattori associati allo score CHOP INTEND.

Alla scala CHOP INTEND, e dunque nei pazienti con SMA di tipo 1, si evidenzia un aumento significativo di 1,06 punti per incremento unitario di un'infusione, ossia all'aumentare di una somministrazione di terapia, a parità degli altri predittori.

Inoltre, è presente un aumento significativo di punteggio alla scala CHOP INTEND di 0,75 punti all'aumentare di un punto alla valutazione pre-terapia, a parità degli altri predittori.

Non sono invece correlati ad un aumento o decremento significativo di punteggio il numero di copie SMN2 e il tempo tra esordio sintomi e inizio terapia.

Capitolo 3 – Progetto

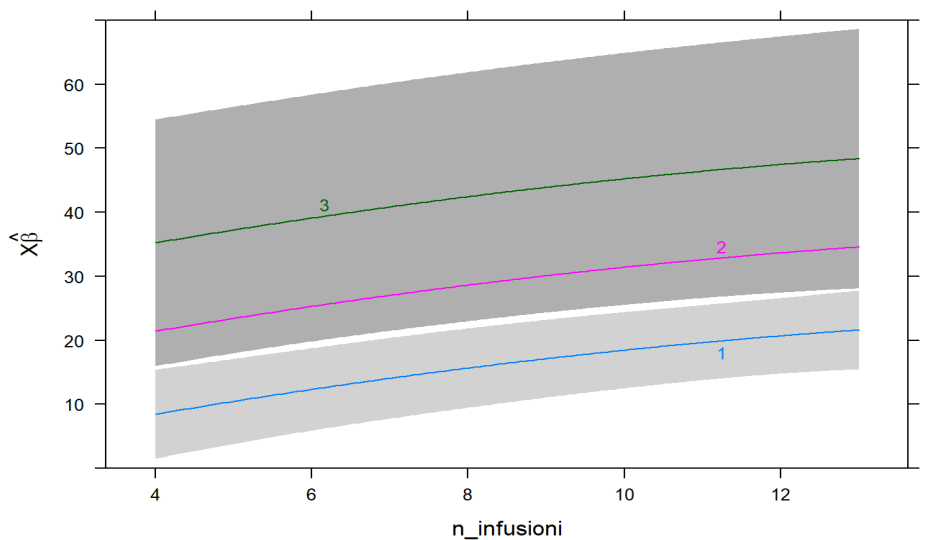


Grafico 19 - Fattori associati allo score HFSME.

Predittori	HFSME		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	-5.59	-21.64 – 10.45	0.497
Numero infusioni	1.50	0.95 – 2.05	<0.001
Baseline	0.81	0.50 – 1.13	<0.001
Mesi tra esordio sintomi e inizio terapia	-0.13	-0.21 – -0.05	0.003
Numero copie SMN2	-0.22	-5.86 – 5.43	0.941
SMA di tipo 2	13.17	6.32 – 20.03	<0.001
SMA di tipo 3	27.48	3.21 – 51.75	0.031
Osservazioni	61		

Tabella 10 – Fattori associati allo score HFSME.

Alla scala HFSME si evidenzia:

- Un aumento significativo di 1,50 punti all'aumentare di un'infusione, a parità degli altri predittori.
- Un aumento significativo di punteggio di 0,81 punti all'incremento unitario al baseline, quindi un punto, a parità degli altri predittori.

- Un decremento significativo di 0,13 punti all'aumentare di un mese del tempo tra esordio sintomi e inizio terapia, a parità degli altri predittori.
- Un aumento significativo di 13,17 punti nelle SMA di tipo 2 rispetto alle SMA di tipo 1, e di 27,48 punti nelle SMA di tipo 3 rispetto alle SMA 1.

Non è invece correlato ad un aumento o decremento significativo di punteggio il numero di copie SMN2.

3.2.2.2 Età adulta

Si considerano per l'età adulta la scala HFSME, la scala RULM e il 6MWT in relazione al tempo di infusione.

La scala HFSME e la scala RULM sono state somministrate a tutti e tre i gruppi di SMA, il 6MWT solo ai pazienti ancora deambulanti affetti da SMA di tipo 3.

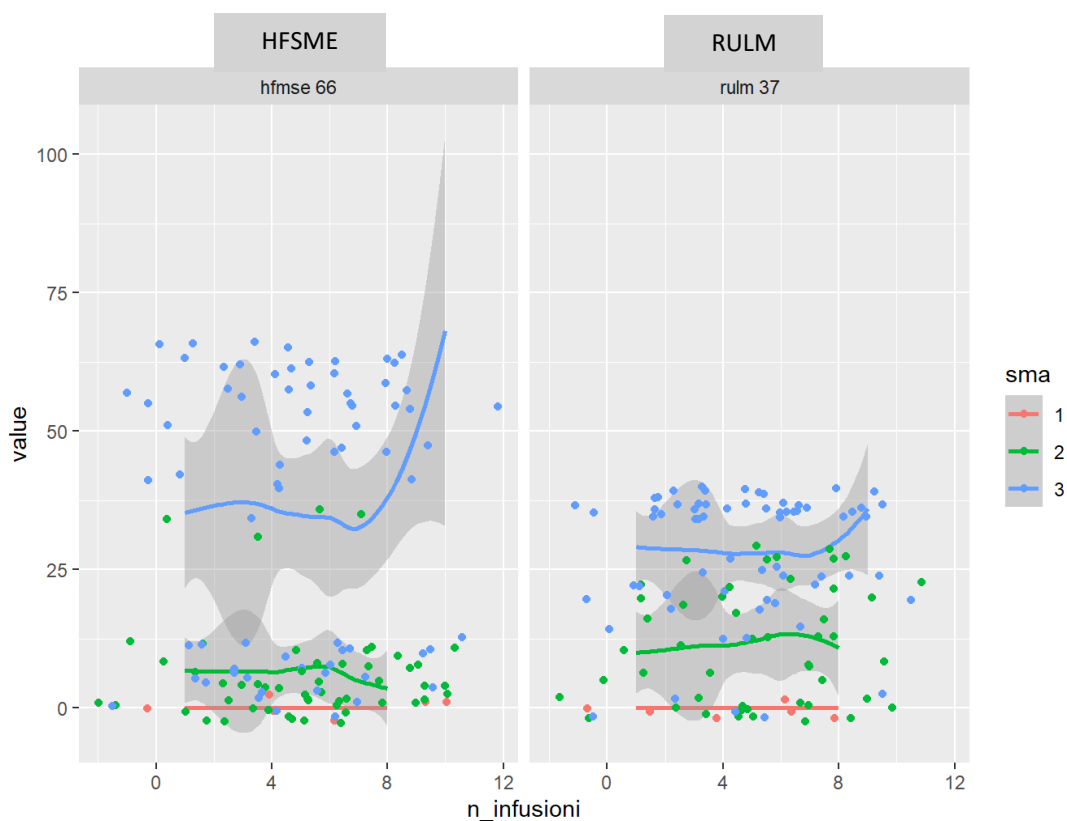


Grafico 20 - Trend degli score HFMSE e RULM in relazione al tempo di infusione.

Capitolo 3 – Progetto

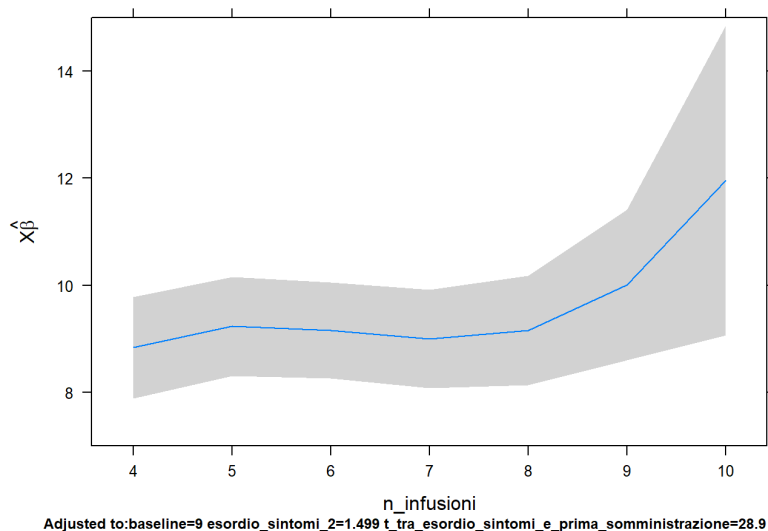


Grafico 21 - Fattori associati allo score HFSME.

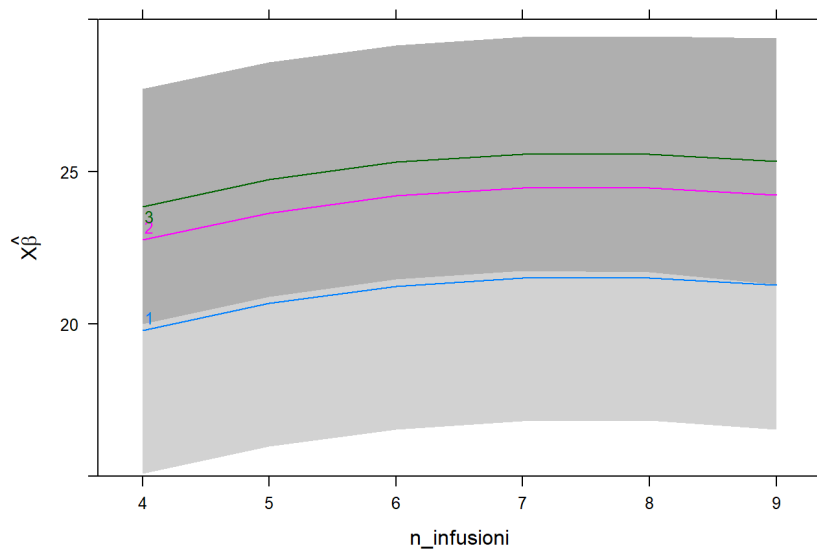
Predittori	HFSME		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	-0.11	-2.78 – 2.56	0.935
Numero infusioni	0.15	-0.13 – 0.42	0.295
Baseline	1.01	0.97 – 1.06	<0.001
Esordio sintomi	0.23	-0.17 – 0.63	0.270
Anni tra esordio sintomi e inizio terapia	-0.04	-0.11 – 0.03	0.287
Osservazioni	107		

Tabella 11 – Fattori associati allo score HFSME.

Alla scala HFMSE si osserva un aumento significativo di punteggio di 1,01 punti all'aumentare di un punto alla valutazione pre-trattamento, a parità degli altri predittori.

Non si evidenziano correlazioni significative con le altre variabili.

Capitolo 3 – Progetto



d to:baseline=21.5 esordio_sintomi_2=1.504 t_tra_esordio_sintomi_e_prima_somministrazione=29.75 numero_copie_s

Grafico 22 - Fattori associati allo score RULM.

Predittori	RULM		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	-1.51	-4.74 – 1.72	0.362
Numero infusioni	0.27	0.06 – 0.48	0.014
Baseline	1.03	0.97 – 1.09	<0.001
Anni tra esordio sintomi e inizio terapia	-0.01	-0.07 – 0.06	0.867
SMA di tipo 2	1.29	-1.73 – 4.32	0.404
SMA di tipo 3	-0.44	-4.02 – 3.15	0.812
Osservazioni	96		

Tabella 12 - Fattori associati allo score RULM.

Alla scala RULM si evidenzia un aumento significativo di punteggio di 0,27 punti all'aumentare di un'infusione e di 1,03 all'aumentare di un punto alla valutazione al baseline, a parità degli altri predittori.

Capitolo 3 – Progetto

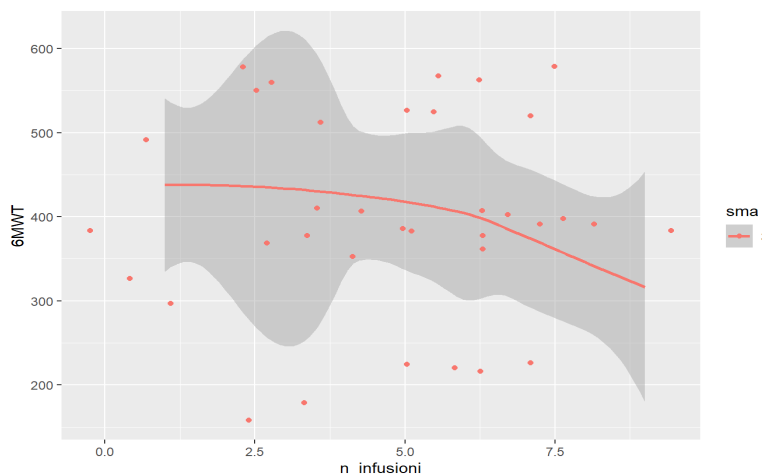


Grafico 23 - Trend dei metri percorsi al 6MWT in relazione al tempo di infusione.

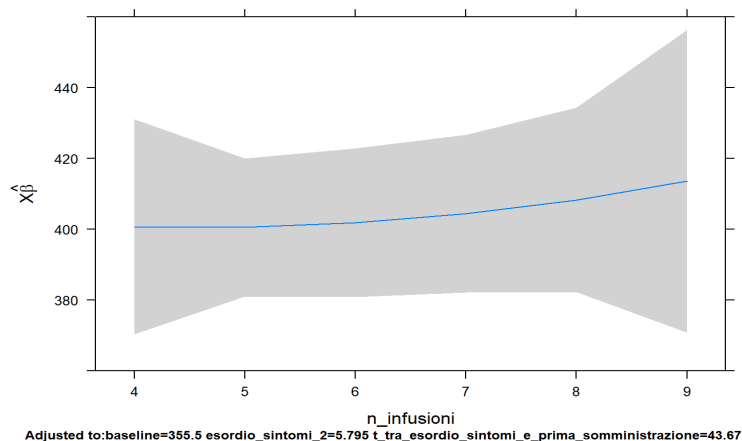


Grafico 24 - Fattori associati allo score del 6MWT.

Predittori	6MWT			p
	Estimates	CI		
(Intercept)	-47.16	-193.16 – 98.83		0.533
Numero infusioni	1.55	-8.39 – 11.49		0.762
Baseline	0.97	0.81 – 1.13		<0.001
Anni tra esordio sintomi e inizio terapia	2.03	0.43 – 3.64		0.020
Osservazioni	28			

Tabella 13 - Fattori associati allo score 6MWT.

Si evidenzia un aumento significativo di 0,97 metri percorsi all’aumentare di un metro del punteggio del baseline e di 2,03 metri all’aumentare di un anno del delta tra esordio sintomi e inizio terapia.

3.3 Discussione

Questo studio ha permesso di descrivere ed analizzare la casistica presa in carico presso i centri di Torino.

Si discutono, in questo paragrafo, i risultati ottenuti dalle analisi descrittive e di associazione relative al campione preso in considerazione. Si effettuano confronti con la storia naturale e con altri studi presenti in letteratura rispetto all'efficacia del farmaco.

3.3.1 Età pediatrica

Per quanto riguarda i pazienti affetti da SMA di tipo 1, valutati con la scala CHOP INTEND, si evidenzia un aumento di punteggio e quindi acquisizione di funzionalità motoria. Alcuni soggetti hanno acquisito funzioni caratteristiche delle forme meno ingravescenti, come la capacità di star seduti o mantenere la statica eretta con appoggio. In questi casi è stata somministrata la scala HFSME in quanto la CHOP INTEND non risultava più essere adeguata nella descrizione del progresso a causa di un effetto plateau.

Emerge dalle analisi una correlazione tra l'aumento di punteggio e la somministrazione delle infusioni, ossia un miglioramento della funzionalità motoria che cresce con il tempo. Sarà necessario riproporre tale analisi con l'accumularsi di nuove infusioni, per verificare se si mantiene stabile l'incremento.

Inoltre, risulta esserci un'associazione tra l'aumento di punteggio e il punteggio al baseline: nei pazienti con un punteggio al baseline maggiore vi è maggior acquisizione di funzionalità motoria. Questo aspetto potrebbe essere associato anche al numero di copie di SMN2, in quanto, seppur la correlazione non sia lineare, ad un maggior numero di copie corrisponde solitamente un fenotipo più benigno. Probabilmente nei risultati non emerge questo aspetto in quanto la numerosità campionaria è limitata.

Inoltre, come descritto in letteratura, in generale, i pazienti valutati precocemente ottengono punteggi più alti al baseline in quanto vi è una minor perdita di funzionalità motoria. Si osserva nel grafico 6 come nell'unico paziente in cui la terapia è iniziata tardivamente, il punteggio al baseline sia ridotto rispetto agli altri.

Tutti i pazienti in questo gruppo, con una forma descritta come particolarmente ingravescente, acquisiscono comunque competenze nuove a differenza di quanto

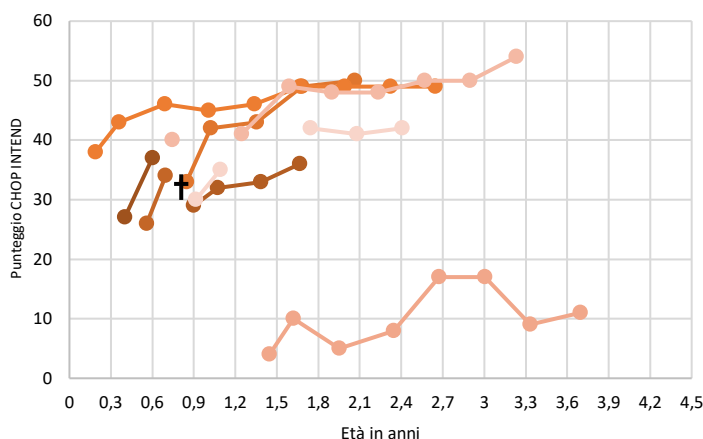


Grafico 6 - Andamento degli 8 pazienti in età pediatrica affetti da SMA 1. Misurazioni effettuate con la scala CHOP INTEND.

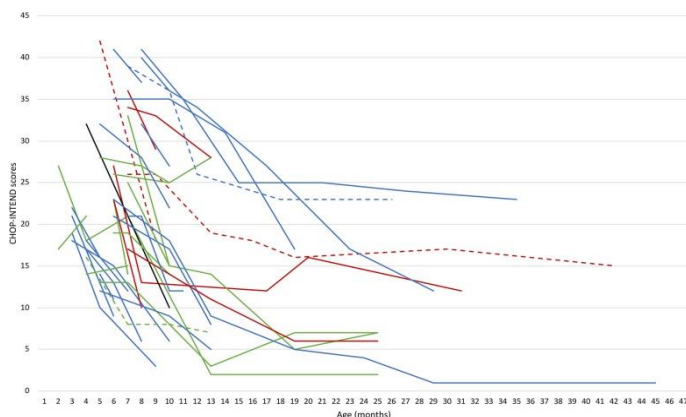


Figura 6 – Storia naturale dei pazienti con SMA di tipo 1 misurata con la scala CHOP INTEND ¹⁷.

riportato negli studi di storia naturale, in cui in nessun paziente è descritta un’acquisizione di punti alla scala CHOP INTEND.

Dal confronto tra il grafico 6 e la figura 6 (reperita in letteratura) emerge la grande differenza tra gli andamenti dei pazienti trattati e quelli non trattati, in cui si evidenzia, inoltre, un’aspettativa di vita decisamente ridotta rispetto all’altro gruppo; nei pazienti considerati nello studio si registra un solo decesso.

Nonostante in letteratura sia riportata una migliore risposta nei pazienti in cui la terapia sia somministrata precocemente, nel campione non si osservano correlazioni con il tempo tra esordio sintomi e inizio terapia. Questo si potrebbe spiegare dalla bassa numerosità campionaria e dall’assenza di pazienti con SMA di tipo 1 con età al baseline superiore ai 18 mesi.

I risultati di questo studio riflettono quelli riportati negli studi presenti in letteratura rispetto ai pazienti trattati seppur si osservino delle percentuali maggiori relativamente all’acquisizione di punteggio e all’acquisizione di tappe motorie.

Nello studio ENDEAR ⁴⁶, si evidenzia un aumento di almeno un punto alla scala CHOP INTEND nel 73% dei pazienti trattati (10 mesi di terapia); nel campione preso in considerazione in questo studio nel 100% dei soggetti si ha un aumento di punteggio

tra la valutazione al baseline e la valutazione alla VI infusione o l'ultima disponibile. Inoltre, nello studio ENDEAR il 22% dei pazienti aveva acquisito il controllo del capo e l'8% la posizione seduta; in questo studio le percentuali risultano superiori: il 63% dei soggetti ha acquisito il controllo del capo e il 50% la posizione seduta.

Nello studio di Pane al al.⁵⁴ emerge al follow up dei 12 mesi (6 infusioni) un aumento di punteggio nel 62% dei soggetti trattati: in 9 pazienti vi è un miglioramento di 2 punti, in 44 > 2 punti e in 38 \geq 4 punti. Nel campione di questo studio solo 6 pazienti hanno effettuato almeno 6 infusioni; tutti e 6 i pazienti (100%) hanno avuto un miglioramento alla scala CHOP INTEND \geq 4 punti, in 5 soggetti \geq 7 punti.

L'osservazione potrebbe essere influenzata dalla ridotta numerosità campionaria e quindi dal non aver un campione esattamente rappresentativo della tipologia di SMA considerata. L'età al baseline è descritta da un range notevolmente più ristretto e con età alla prima somministrazione minore (0,2 - 1,4 anni) rispetto allo studio di Pane et al. (0,2 – 15,9 anni)⁵⁴, nonostante sia più ampio dello studio ENDEAR (0,1 – 0,7 anni)⁴⁶.

Anche per quanto riguarda i pazienti con SMA di tipo 2 e 3 valutati con la scala HFSME, si osserva quasi sempre un aumento di punteggio rispetto al baseline. Alcuni soggetti con SMA di tipo 2 hanno acquisito funzioni caratteristiche della SMA di tipo 3: due pazienti sono in grado di mantenere la statica eretta senza appoggio (40%) e un paziente ha acquisito la deambulazione autonoma (20%).

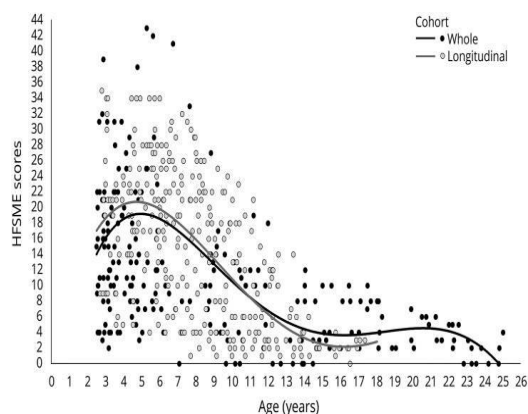


Figura 9 - Funzionalità motoria nei pazienti con SMA di tipo 2²⁴.

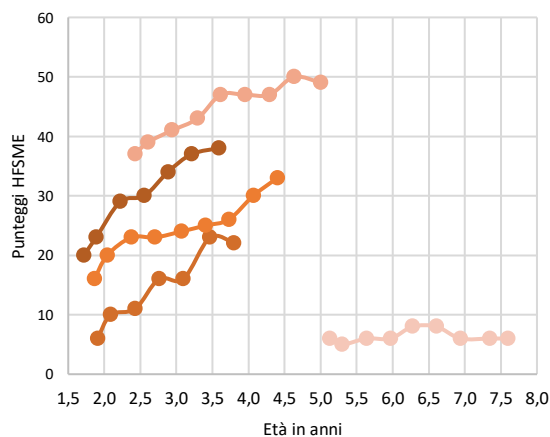


Grafico 9 - Andamento dei 5 pazienti in età pediatrica affetti da SMA 2. Misurazioni effettuate con la scala HFSME.

Dal confronto tra la figura 9 e il grafico 9 è possibile osservare la differenza rispetto agli andamenti dei pazienti con SMA di tipo 2 non trattati²⁴ e quelli trattati. Fino ai 5 anni è descritto un aumento di punteggio alla scala HFSME e quindi acquisizione di funzionalità motoria anche nei pazienti non trattati, nonostante l'incremento di punti sia inferiore rispetto all'altro gruppo. L'unico paziente presente nella casistica con età alla prima infusione superiore ai 5 anni (età in cui cambia la pendenza della curva nella storia naturale, con una successiva decrescita di 1,97 punti all'anno alla scala), mantiene stabile il punteggio alla scala HFSME, senza alcuna perdita di funzionalità.

Gli andamenti descritti dei pazienti con SMA di tipo 2 e 3 trattati, riflettono quelli presenti in letteratura.

Nel 57% dei pazienti, alla valutazione precedente la VI infusione, si osserva un aumento di almeno 6 punti alla scala HFSME; nel 28% una variazione di punteggio inclusa tra 0 e 2 punti. Nello studio CHERISH⁴⁷ si descrive un aumento di almeno 3 punti nel 53% dei pazienti trattati.

Nelle analisi di associazione effettuate relative alla scala HFSME in età pediatrica (somministrata a pazienti con SMA di tipo 1 - vedi capitolo 3.2.1.2 -, 2 e 3), emerge una correlazione tra l'aumento di punteggio e la somministrazione delle infusioni, ossia un miglioramento della funzionalità motoria che cresce con il tempo.

Risulta esserci, inoltre, un'associazione tra l'aumento di punteggio e il punteggio al baseline: nei pazienti con un punteggio al baseline maggiore vi è una maggior acquisizione di punteggio e quindi di funzionalità motoria. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i pazienti con punteggi maggiori abbiano una funzionalità motoria maggiormente conservata rispetto a chi ha ottenuto punteggi minori e dunque con la terapia farmacologica potrebbe esserci maggior possibilità di miglioramento.

Infine, si descrive un decremento significativo di 0,13 punti all'aumentare di un mese tra esordio sintomi e inizio terapia; questo aspetto, riportato anche in letteratura^{46,47}, rende fondamentale una diagnosi precoce e quindi un precoce inizio nella somministrazione della terapia. Questo aspetto è ben descritto da due pazienti inclusi in questo studio aventi lo stesso punteggio al baseline, la stessa forma di SMA e lo

stesso numero di copie di SMN2, con inizio del trattamento a 1,9 anni in un caso e 5,1 anni nell'altro. Il paziente che ha iniziato la terapia precocemente ha aumentato di 16 punti lo score della scala HFSME (alla valutazione precedente la IX infusione) rispetto al baseline; nell'altro caso non vi è stato alcun incremento di punteggio.

Si descrive in generale un aumento allo score nelle forme con SMA di tipo 2 e 3 rispetto alle SMA di tipo 1. Questo è facilmente comprensibile in quanto le forme più tardive presentano dei fenotipi meno compromessi.

3.3.2 Età adulta

In età adulta gli andamenti risultano essere rappresentati da curve solitamente piatte, in cui non vi è né acquisizione, né perdita di funzionalità motoria. Nessun paziente ha acquisito tappe motorie caratteristiche di forme meno ingravescenti, nonostante sia stato spesso riportato dai pazienti un miglioramento rispetto all'affaticabilità o la riacquisizione di piccoli movimenti non più possibili. Progressi soggettivi sono riportati anche nello studio di Moshe-Lilie et al.⁵⁶; invece, nello studio di Kizina et al.⁵⁷ emerge una riduzione temporanea dell'affaticabilità, che però non si mantiene nel tempo.

In una patologia in cui si ha una progressiva decrescita funzionale, tuttavia, la stabilizzazione clinica è un risultato da non sottovalutare.

Nelle analisi relative alla scala HFSME, RULM e al 6MWT emerge una correlazione significativa tra aumento di punteggio e punteggio al baseline. Questo potrebbe significare, come per l'età pediatrica, che l'efficacia risulti superiore laddove sia presente maggiore funzionalità residua, dunque laddove le scale evidenzino punteggi più alti.

Solo nella scala RULM si evidenzia una correlazione significativa tra l'aumento di punteggio e il crescere del numero di infusioni somministrate. Questo si potrebbe tradurre in una maggior capacità degli arti superiori di riacquisire funzionalità con il passare del tempo, rispetto agli altri distretti misurati con la scala HFSME.

In letteratura sono pochi gli studi relativi al trattamento di pazienti in età adulta e i risultati non sempre sono coerenti tra loro.

Nel campione preso in considerazione nessun paziente con SMA di tipo 2 ha acquisito almeno 3 punti alla scala HFSME. Quattro pazienti (40%) hanno acquisito almeno 3 punti alla scala RULM.

Tre pazienti con SMA di tipo 3 (23%) hanno acquisito almeno 3 punti alla scala HFSME. Un solo paziente con SMA di tipo 3 (8%) ha ottenuto un aumento di 3 punti alla scala RULM. Risulta però opportuno sottolineare che 7 pazienti (54%) hanno ottenuto punteggi massimi al baseline, senza possibilità dunque di aumentare lo score.

I risultati dei pazienti con SMA di tipo 3 e con SMA di tipo 2 (solo punteggi della scala RULM) possono ritenersi coerenti con quanto riportato nello studio di Hagenacker et al.⁵⁵, che però effettua un'analisi considerando tutti i sottogruppi di SMA includendo pazienti dai 16 anni e non dai 14 come in questo studio. Ciò non vale per i pazienti con SMA di tipo 2 valutati con la scala HFSME, in quanto appunto non si osserva nessun miglioramento.

3.3.3 Confronto tra età pediatrica e età adulta

Per concludere questo capitolo, si effettua un confronto tra la popolazione pediatrica e adulta. È possibile definire che nella popolazione pediatrica vi è in generale una maggior acquisizione di funzionalità motoria, con risultati di certo più sorprendenti. La significatività delle correlazioni tra l'aumento di punteggio e la riduzione del tempo tra esordio sintomi e inizio terapia emergono solo in età pediatrica; questo potrebbe essere spiegato dal fatto che tutti i pazienti in età adulta considerati abbiano comunque iniziato tardivamente il trattamento. Sarebbe interessante analizzare tale aspetto considerando l'intera casistica.

La correlazione tra aumento di punteggio e punteggio al baseline, invece, risulta essere presente nell'intera casistica. Ciò potrebbe significare che l'efficacia del trattamento con Nusinersen sia superiore nei pazienti con una maggior funzionalità motoria residua a prescindere dall'età alla somministrazione.

3.4 Conclusioni

In un momento storico come quello attuale, in cui si osserva l'emergere di terapie innovative per la cura di patologie genetiche, risulta importante la definizione di strumenti per la misurazione di outcomes motori e funzionali. Nel caso dell'atrofia muscolare spinale, il ruolo delle scale di valutazione è fondamentale, appunto, per la verifica dell'efficacia di nuovi trattamenti farmacologici e quindi per la descrizione degli andamenti dei pazienti trattati.

Seppur siano state utilizzate scale differenti a seconda del tipo di SMA e dell'evoluzione clinica, può essere confermato che nella popolazione pediatrica, quasi sempre, tali strumenti siano utili ai fini del monitoraggio del progresso funzionale; nella popolazione adulta, invece, non sempre l'evoluzione risulta essere identificabile con le scale utilizzate, nonostante sia spesso riferito un miglioramento soggettivo da parte dei pazienti, soprattutto per quanto riguarda l'affaticabilità o minime acquisizioni non possibili prima del trattamento.

Un altro aspetto importante rispetto alle scale di valutazione è l'adeguamento ad una popolazione in cui cambia il fenotipo clinico rispetto a quello della storia naturale. La scala CHOP INTEND, ad esempio, validata per la valutazione di pazienti affetti da SMA di tipo 1, viene in alcuni casi saturata con chiaro effetto plateau, non risultando più adeguata alla misurazione dei progressi clinici.

Dunque, si evidenzia la necessità di sviluppare scale di funzionalità motoria che riescano ad esprimere efficacemente l'evoluzione clinica di tutti i pazienti, laddove le variazioni siano minime o di gran lunga superiori rispetto a quelle registrabili. La necessità di utilizzo di nuove scale emerge anche in letteratura⁹; la validazione di nuovi strumenti, infatti, potrebbe mostrare meglio anche dal punto di vista numerico e statistico le sfumature rilevate nella pratica clinica.

In generale può essere confermata l'efficacia di Nusinersen per la cura della SMA, con prove di efficacia superiori in età pediatrica e minori in età adulta, in cui, comunque, nella maggior parte dei pazienti, si osserva stabilizzazione clinica: considerando il decremento progressivo dei punteggi descritto nella storia naturale è anch'essa un risultato.

Capitolo 3 – Progetto

Un limite importante di questo studio è la numerosità campionaria, si tratta infatti di una patologia rara e dunque poco rappresentata. L'aver deciso di unire la popolazione pediatrica con quella adulta ha permesso di effettuare della analisi di associazione e di confronto tra i due gruppi. La ridotta numerosità, tuttavia, non ha consentito, talvolta, di raggiungere risultati statisticamente significativi.

Ritengo, infine, sia importante documentare l'evoluzione e il progresso della funzionalità motoria dei pazienti trattati: il contributo dei singoli centri è fondamentale per l'ampliamento della letteratura e quindi delle evidenze in merito, soprattutto in un contesto in continua evoluzione come quello considerato.

Appendice

Appendice

Name:		Diagnosis:				
MR:		Gestational age:				
DOE:		Time of evaluation:		Time since last feeding:		
DOB:		Current health: URI <input type="checkbox"/> Gtube <input type="checkbox"/>		BIPAP <input type="checkbox"/> HRS/Day _____ HRS off BIPAP at testing _____		
Item	Position	Test Procedure	Graded Response	Score		
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface)	4	L	Best side:
			Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface)	3		
			Wrist movement	2	R	State:
			Finger movement	1		
			No movement of limbs	0		
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface)	4	L	Best side:
			Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface)	3		
			Active gravity eliminated knee movement	2	R	State:
			Ankle movement	1		
			No movement of limbs	0		
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant loosens grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed	4	L	Best side:
			Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface)	3		
			Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface)	2	R	State:
			Maintains grip only with no traction	1		
			No attempt to maintain grasp	0		
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine, head midline	Visual stimulation is given with toy. If head is maintained in midline for 5 seconds: Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline	4	L>R	Best side:
			Turns head part way back to midline	3		
			Maintains midline for 5 or more seconds	2	R>L	State:
			Maintains midline for less than 5 seconds	1		
			Head falls to side, no attempts to regain midline	0		
5 Hip adductors	Supine, no diaper	Hips flexed and adducted. Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface	4	L	Best side:
			Keeps knees off surface of bed 1.5 sec	2		
			No attempt to maintain knees off surface	0	R	State:
6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) keep side tested up roll away from the side tested	1. Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and pause in this position 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the manoeuvre, rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side:
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3		
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes through to front of body	2	To L	State:
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1		
			Pelvis lifted passively off support surface	0		
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) keep side tested up roll away from the side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and pause with the shoulders vertical allow infant to derotate 2. If the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side:
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3		
			Rolls onto side, leg comes through and adducts, bringing the pelvis vertical	2	To L	State:
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1		
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0		



Appendice 1 – Scala CHOP INTEND

Appendice

Item	Position	Test Procedure	Graded Response	Score			
8 Shoulder and elbow flexion and horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arm's length at shoulder level (may provide stimulation and observe <i>spontaneous movement</i>)	Clears hand from surface with antigravity arm movement	4	L	Best side: State:	
			Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement	3			
			Flexes elbow after arm comes off body	2			
			Able to get arm off body	1			R
			No attempt	0			
9 Shoulder flexion & elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arm's length (may provide stimulation and observe <i>spontaneous movement</i>)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees	4	L	Best side: State:	
			Abducts or flexes shoulder to 30 degrees	3			
			Any shoulder flexion or abduction	2			
			Flexes elbow only	1			R
			No attempt to lift arm	0			
10 Knee extension	Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground	Tickle plantar surface of foot or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees	4	L	Best side: State:	
			Extends knee 15 to 45 degrees	2			
			Any visible knee extension	1			
			No visible knee extension	0			R
11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30°	4	L	Best side: State:	
			Any hip flexion or knee flexion	3			
			Ankle dorsiflexion only	2			
			No active hip, knee or ankle motion	0			R
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back) (may delay scoring a grade of 1 and 4 until end of test)	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4		Score: State:	
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3			
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head tipped in up to 30° of forward flexion or extension	2			
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1			
			No response, head hangs	0			
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	Traction response: pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4	L	Best side: State:	
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2			R
			No visible contraction	0			
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	Traction response: hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45°, to point of nearly lifting head off surface	Lifts head off bed	4		Score: State:	
			Visible muscle contraction of SCM	2			
			No muscle contraction	0			
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stoke along spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head to horizontal plane or above	4		Score: State:	
			Extends head partially, but not to horizontal	2			
			No head extension	0			
16 Spinal Incurvation (Galant)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left thoracolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L	Best side: State:	
			Visible paraspinal muscle contraction	2			
			No response	0			R
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points):							

Appendice 1 – Scala CHOP INTEND

Appendice

Smartnet & PNCR		HAMMERSMITH FUNCTIONAL MOTOR SCALE FOR SMA (HFMSSE)				07/03/09	
Name		DOB					
Date of assessment		Time taken to complete					
Date of spinal surgery		Evaluator					
Please circle highest current level of independent mobility							LBC = Limited by contracture
None - Rolls - Bottom shuffles - Creeps/Crawls - Walks with crutches/frame/rollator - Walks with KAFO's/AFO's - Independent walking							
Comment							
Test	Instruction	2	1	0	LBC	S =	Comments S = score
1 Plinth/chair sitting Can be over edge of plinth or on plinth/floor. Record best you see	Can you sit on the plinth/chair without using your hands for support for a count of 3? (Back unsupported/feet +/- support)	Able to sit using no hand support for a count of 3 or more	Needs one hand support to maintain balance for a count of 3	Needs two hand support to maintain balance Unable to sit			Item 1 Predominant spinal posture  Predominant leg posture  Circle predominant spinal posture and leg posture
2 Long sitting Legs straight = knees may be flexed, kneecaps pointing upwards, ankles <10cm apart	Can you sit on the floor/plinth without using your hands for support and with your legs straight for a count of 3?	Able to sit on floor/plinth with legs straight without hand support for a count of 3	Able to sit on floor/plinth with legs straight propping with one hand support for a count of 3	Able to long sit using two hands for a count of 3 Or unable to sit with straight legs			
3 One hand to head in sitting Hand must head above level of ears	Can you get one hand to your head without bending your neck?	Able to bring one hand to head. Head and trunk remain stable	Can only bring hand to head by flexing head	Unable to bring hand to head even using head and trunk movement			R/L
4 Two hands to head in sitting Hands must touch head above level of ear	Can you lift both hands up at the same time, to your head, without bending your neck?	Able to place both hands on head arms free from side. Head and trunk remain stable	Able to place hands on head but only using head flexion or side tilt or crawling hands up or one at a time	Unable to place both hands on head			
5 Supine to side-lying	Can you roll onto your side in both directions? Try not to use your hands	Able to 1/2 roll from supine both ways	Can 1/2 roll only one way R/L	Unable to 1/2 roll either way			Shoulders perpendicular to floor. Trunk and hips in line with body
6 Rolls prone to supine over R	Can you roll from your tummy to your back in both directions?	Turns to supine with free arms to the right	Turns to supine using arms to push/pull with	Unable to turn to supine			
7 Rolls prone to supine over L		Turns to supine with free arms to the left	Turns to supine using arms to push/pull with	Unable to turn to supine			
8 Rolls supine to prone over R	Can you roll from your back to your front in both directions?	Turns to prone with free arms to the right	Turns to prone by pulling/pushing on arms	Unable to turn to prone			
9 Rolls supine to prone over L		Turns to prone with free arms to the left	Turns to prone by pulling/pushing on arms	Unable to turn to prone			
10 Sitting to lying	Can you lie down in a controlled way from sitting?	Able to lie down in a controlled fashion through side-lying or using clothes	Able to lie down by flopping forwards and rolling sideways	Unable or falls over			
11 Props on forearms	Can you prop yourself on your forearms and hold for a count of 3?	Able to achieve prop on elbows with head up for a count of 3	Holds position when placed for a count of 3	Unable			
12 Lifts head from prone	Can you lift your head up keeping your arms by your side for a count of 3?	Able to lift head up in prone, arms by side, for a count of 3	Lifts head with arms in a forward position for a count of 3	Unable			
13 Prop on extended arms	Can you prop yourself up with straight arms for a count of 3?	Able to prop on extended arms, head up, for a count of 3	Can prop on extended arms, if placed, for a count of 3	Unable			
14 Lying to sitting	Can you get from lying to sitting without rolling to your tummy?	Able by using side-lying	Turns to prone or towards floor	Unable			
15 Four-point kneeling	Can you get onto your hands and knees with your head up and hold for a count of 3?	Achieves four-point kneeling – head up for a count of 3	Holds position when placed for a count of 3	Unable			

HFMSSE · Score sheet

Appendice 2 – Scala HFSME

Appendice

Test	Instruction	2	1	0	L B C	S =	Comments S = score
16 Crawling	Can you crawl forwards?	Able to crawl forwards – moves all four points twice or more	Moves all four points only once	Unable			
17 Lifts head from supine	Can you lift your head to look at your toes keeping your arms folded for a count of 3?	In supine, head must be lifted in mid-line. Chin moves towards chest. Held for a count of 3	Head is lifted but through side flexion or with no neck flexion. Held for a count of 3	Unable			
18 Supported standing	Can you stand using one hand for support for a count of 3?	Can stand using one hand support for a count of 3	Able to stand with minimal trunk support (not hip) for a count of 3	Can stand with hand support but needs knee/hip support in addition for a count of 3 Or unable			
19 Stand unsupported	Can you stand without holding on to anything for a count of 3?	Can stand independently for more than a count of 3	Stands independently for a count of 3	Stands only momentarily (less than a count of 3) Or unable			
20 Stepping	Can you walk without using any help or aids? Show me	Able to take more than 4 steps unaided	Able to take 2-4 steps unaided	Unable			
SCORE		No of 2's =	No of 1's =	No of 0's =	TOTAL =	/40	
Comments							

HFMSE - Score sheet

Appendice

PNCR EXPANDED HAMMERSMITH FUNCTIONAL MOTOR SCALE FOR SMA (HFMSE) <i>add-on module</i> 07/03/09							
Test	Instruction	2	1	0	L B C	S =	Comments S = score
21 Right hip flexion in supine	Can you bring your right knee to your chest?	Full hip flexion achieved	Initiates right hip and knee flexion (more than 10% of available range of motion)	Unable			
22 Left hip flexion in supine	Can you bring your left knee to your chest?	Full hip flexion achieved	Initiates left hip and knee flexion (more than 10% of available range of motion)	Unable			
23 High kneeling to right half kneel	Can you bring your left leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?	Arms used for transition, maintains arms free in half kneel for a count of 10	Maintains half kneel with arm support for a count of 10	Unable			
24 High kneeling to left half kneel	Can you bring your right leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?	Arms used for transition, maintains arms free in half kneel for a count of 10	Maintains half kneel with arm support for a count of 10	Unable			
25 High kneeling to standing, leading with left leg	Can you stand up from this position starting with your left leg without using your hands? May need demonstration	Able with arms free	Able to shift weight off both knees (with or without arm support)	Unable			
26 High kneeling to standing, leading with right leg	Can you stand up from this position starting with your right leg without using your hands? May need demonstration	Able with arms free	Able to shift weight off both knees (with or without arm support)	Unable			
27 Stand to sit	Can you sit on the floor, in a controlled way? Try not to use your arms	Able to sit down with arms free and no collapse	Sits on floor but uses arms or crashes	Unable			
28 Squat	Can you squat? Pretend you are going to sit in a very low seat	Squats with arms free (at least 90° of hip and knee flexion)	Initiates squat (more than 10%), uses arm support	Unable to initiate			
29 Jump 12" forward	Can you jump as far as you can, with both feet, from this line all of the way to the other line?	Jumps at least 12", both feet simultaneously	Jumps between 2-11", both feet simultaneously	Unable to initiate jump with both feet simultaneously			
30 Ascends stairs with rail	Can you walk up the steps? You can use one railing	Ascends 4 stairs with railing, alternating feet	Ascends 2-4 stairs, one rail, any pattern	Unable to ascend 2 stairs with one rail			
31 Descends stairs with rail	Can you walk down the steps? You can use one railing	Descends 4 stairs, with railing, alternating feet	Descends 2-4 stairs, one rail, any pattern	Unable to descend 2 stairs with one rail			
32 Ascends stairs without rail	Can you walk up the steps? This time try not to use the railing	Ascends 4 stairs, arms free, alternating feet	Ascends 2-4 stairs, arms free, any pattern	Unable to ascend 2 stairs arms free			
33 Descends stairs without rail	Can you walk down the steps? This time try not to use the railing	Descends 4 stairs, arms free, alternating feet	Descends 2-4 stairs, arms free, any pattern	Unable to descend 2 stairs arms free			
SCORE		No of 2's =	No of 1's =	No of 0's =	TOTAL =		/66




HFMSE · Score sheet

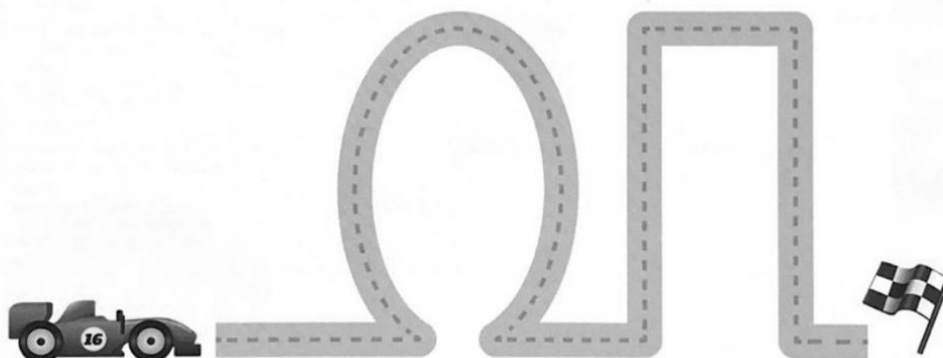
Appendice 2 – Scala HFSME

Appendice

REVISED UPPER LIMB MODULE FOR SMA							
Date of assessment: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;">D D M M Y Y Y Y</small>				Start time (HH:MM): ____: ____ (24-hour clock)			
Preferred arm: <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> Ambidextrous				Patient name/ID:			
TLSO worn: <input type="checkbox"/> Yes* <input type="checkbox"/> No (*if Yes, specify type)				Assessor name:			
Right elbow contracture: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No				Assessor signature:			
Left elbow contracture: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No							
Salbutamol: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No							
Spinal surgery: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No							
Tested side: <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left							
Comments:							
A	0	1	2	3	4	5	6
Entry item	No useful function of hands	Can use hands to hold pencil or pick up a coin/token or drive a powered chair, use phone key pad	Can raise 1 or 2 hands to mouth but cannot raise a cup with a 200 g weight in it to mouth	Can raise standardised plastic cup with 200 g weight in it to mouth using both hands if necessary	Can raise both arms simultaneously to shoulder height with or without compensation. Elbows bent or in extension	Can raise both arms simultaneously above head only by flexing the elbows, shortening circumference of the movement/using accessory muscles	Can abduct both arms simultaneously elbows in extension in a full circle until they touch above the head

Appendice

	Description	0	1	2	SCORE	
					R	L
B	Bring hands from lap to table	Unable to bring one hand to table	Brings one hand completely to table	Brings two hands completely to table, either together or one at a time		
C	Complete the path bringing the car to the finish line without stopping or taking pencil off of paper?	With pencil in hand unable to hold it or make a mark	Able to complete the path but needs to stop or raises pencil from paper	Able to complete the path without stopping or raising pencil from paper		
D	Pick up coins/tokens	Cannot pick up one coin/token	Can pick up one coin/token	Can pick up and hold two coins/tokens		
E	Place coin/token into cup • On table: horizontal • At shoulder height: vertical	Unable to bring coin/token  Cup horizontal on table at wrist length with 90° shoulder flexion from the patient	Able to bring coin/token to cup lying horizontally  Cup horizontal on table at wrist length with 90° shoulder flexion from the patient	Able to bring coin/token into cup placed at shoulder level  Cup vertical at arm length and 90° shoulder flexion from the patient with cup's upper rim at shoulder height under hand		



Appendice

	Description	0	1	2	SCORE	
					R	L
F	Reach to the side and touch the coin/token. Bring hand to shoulder height and above	Target: Shoulder 90° abduction with coin/token at arm wrist length Unable to bring hand to shoulder height	Target: Shoulder 90° abduction with coin/token at arm wrist length Brings hand to shoulder height, elbow can be bent or extended	Target: Shoulder 135° abduction, coin/token at fingertip length Brings hand above shoulder height, elbow at least at eye level		
G	Push button light with one hand	Unable to turn the light on with one hand	Able to turn the light on momentarily with fingers and/or thumb of one hand Elbow cannot be higher than the wrist	Able to turn the light on permanently with fingers and/or thumb of one hand Elbow cannot be higher than the wrist		
H	Tearing paper	Unable to tear piece of paper folded in two	Tears the sheets of paper folded in two, beginning from the folded edge	Tears the sheets of paper folded in four, beginning from the folded edge		
I	Open Ziploc container	Unable to open	Able to completely open container on table or against body			
J	Raise cup with 200 g weight to mouth	Unable to raise cup to mouth	Raises cup with 200 g weight to mouth with two hands	Raises cup with 200 g weight to mouth with one hand		
K	Lift weight and bring it from one circle to the other without sliding. Between horizontal circles. MIDLINE CIRCLE to OUTER on tested side	Unable	Slides 200 g weight	Lifts 200 g weight		
L	Lift weight and bring it from one circle to the other without sliding. Between horizontal circles. MIDLINE to OUTER CIRCLE on tested side	Unable	Slides 500 g weight	Lifts 500 g weight		
M	Lift weight and bring it from one circle to the other without sliding. Between diagonal circles. ACROSS MIDLINE, INNER to OUTER CIRCLE on opposite side	Unable	Slides 200 g weight	Lifts 200 g weight		

Appendice

	Description	0	1	2	SCORE	
					R	L
N	Bring 500 g sand weight from lap to table or eye level	Unable to bring weight to table using two hands	Brings weight to table using two hands	Brings weight to eye level using two hands		
O Score from Entry item	Bring both arms above head – <i>Shoulder abduction</i>	Unable	Can raise both arms simultaneously above head only by flexing the elbow (using compensation) <i>Entry item score 5</i>	Can abduct both arms simultaneously with elbows in extension in a full circle until they touch above the head <i>Entry item score 6</i>		
P	Bring 500 g weight above shoulder height – <i>Shoulder abduction</i>	Unable to lift 500 g weight even with compensation	Able to lift 500 g weight with compensation	Able to lift 500 g weight without compensation		
Q	Bring 1 kg weight above shoulder height – <i>Shoulder abduction</i>	Unable to lift 1 kg weight even with compensation	Able to lift 1 kg weight with compensation	Able to lift 1 kg weight without compensation		
R	Bring hand above shoulder height – <i>Shoulder flexion</i>	Unable	Able with compensation	Able without compensation		
S	Bring 500 g weight above shoulder height – <i>Shoulder flexion</i>	Unable to lift 500 g weight even with compensation	Able to lift 500 g weight with compensation	Able to lift 500 g weight without compensation		
T	Bring 1 kg weight above shoulder height – <i>Shoulder flexion</i>	Unable to lift 1 kg weight even with compensation	Able to lift 1 kg weight with compensation	Able to lift 1 kg weight without compensation		
TOTAL						

Appendice



SEDE LEGALE: Corso Bramante, 88/90 - 10126 Torino
Centralino: tel. +39.011.6331633 **P.I./Cod. Fisc.** 10771180014 www.cittadellasalute.to.it

Presidi Ospedalieri: - Molinette, Padiglione S. Lazzaro, Poliambulatorio S. Giovanni Antica Sede - centr. tel. +39.0116331633
- Centro Traumatologico Ortopedico - centr. tel. +39.0116933111
- Infantile Regina Margherita, Ostetrico Ginecologico S. Anna - centr. tel. +39.0113134444

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA E CURA DEL BAMBINO "REGINA MARGHERITA"

S.C. NEUROPSICHIATRIA INFANTILE U
Direttore: Prof. Benedetto Vitiello

Ambulatorio Malattie Neuromuscolari
Dr.ssa Federica Ricci
tel. 011.3135248 - fax 011.3135439

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE E SALUTE MENTALE

SCDU NEUROLOGIA 1
Direttore: Prof. Adriano Chiò

SS Malattie Neuromuscolari
Responsabile: Prof.ssa Tiziana Mongini
tel. 011.6633923 - fax 011.6963487

Io sottoscritto

Genitore di (nel caso di minori)

Dichiaro di

Fornire il mio consenso essere contrario

Alla registrazione di fotografie e video mirati a documentare i segni clinici e la loro evoluzione nel tempo di mio/a figlio/a.

Sono stato informato che

a) è mio diritto poter visionare le immagini e sospendere in qualsiasi momento la loro esecuzione;

b) che avrò la possibilità di negare successivamente il mio consenso e le immagini saranno immediatamente cancellate

Tali immagini/video faranno parte dell'archivio clinico di mio/a figlio/a e, se conservate su computer, protette da password.

Tali immagini/video saranno solamente utilizzate per motivi clinici o didattici e non per pubblicazione o diffusione via web.

Fornire il mio consenso essere contrario

All'utilizzo di dati clinici relativi alle misure di valutazione (scale funzionali, parametri clinici) raccolti come parte della valutazione di routine periodica eseguita presso questa struttura e i dati già archiviati precedentemente. Sono stato informato che lo scopo della raccolta di questi dati è di comprendere meglio l'evoluzione dei segni clinici della malattia che può essere raggiunta solo mediante la condivisione di dati in una popolazione molto ampia. Per questo motivo acconsento che i dati possano essere condivisi nell'ambito di iniziative mirate a raccogliere dati su base nazionale ed internazionale.

I dati saranno conservati nella cartella clinica e, se raccolti in un database verranno de-identificati assegnando ai dati un codice noto solo al medico curante in modo che nessuno, al di fuori del medico stesso, possa risalire all'identità delle persone incluse in questa raccolta dati.

Sono stato informato che avrò la possibilità di negare successivamente il mio consenso e i dati saranno immediatamente cancellati.

Sono consapevole che il mancato consenso alla raccolta di materiale fotografico o di raccolta dati non influenzerà in alcun modo le mie cure future.

Data

Firma

Appendice 4 – Consenso informato

Bibliografia e sitografia

- 1 Pearn, J. «Incidence, Prevalence, and Gene Frequency Studies of Chronic Childhood Spinal Muscular Atrophy». *Journal of Medical Genetics* 15, n. 6 (dicembre 1978): 409–13. <https://doi.org/10.1136/jmg.15.6.409>.
- 2 Mostacciuolo, M. L., G. A. Danieli, C. Trevisan, E. Müller, e C. Angelini. «Epidemiology of Spinal Muscular Atrophies in a Sample of the Italian Population». *Neuroepidemiology* 11, n. 1 (1992): 34–38. <https://doi.org/10.1159/000110905>.
- 3 Verhaart, Ingrid E. C., Agata Robertson, Ian J. Wilson, Annemieke Aartsma-Rus, Shona Cameron, Cynthia C. Jones, Suzanne F. Cook, e Hanns Lochmüller. «Prevalence, Incidence and Carrier Frequency of 5q-Linked Spinal Muscular Atrophy - a Literature Review». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12, n. 1 (04 2017): 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
- 4 Darras, Basil T. «Spinal Muscular Atrophies». *Pediatric Clinics of North America*, New Advances in Pediatric Neurologic and Developmental Disorders in the Era of Genomics, 62, n. 3 (1 giugno 2015): 743–66. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>.
- 5 Arnold, W. David, Darine Kassar, e John T. Kissel. «Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era». *Muscle & nerve* 51, n. 2 (febbraio 2015): 157–67. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>.
- 6 D'Amico, Adele, Eugenio Mercuri, Francesco D Tiziano, e Enrico Bertini. «Spinal muscular atrophy». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6 (2 novembre 2011): 71. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>.
- 7 Butchbach, Matthew E. R. «Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases». *Frontiers in Molecular Biosciences* 3 (2016): 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00007>.
- 8 Rao, Vamshi K., Daniel Kapp, e Mary Schroth. «Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease».

-
- Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 24, n. 12-a Suppl (dicembre 2018): S3–16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3>.
- 9 Schorling, David C., Astrid Pechmann, e Janbernd Kirschner. «Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care». *Journal of Neuromuscular Diseases* 7, n. 1 (s.d.): 1–13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>.
- 10 González De Dios, J., M. L. Martínez Frías, I. Arroyo Carrera, J. Fondevilla Saucí, A. Sanchís Calvo, F. Hernández Ramón, N. Martínez Guardia, e M. M. García González. «[Role of signs of fetal hypokinesia in the diagnosis of spinal muscular atrophy of neonatal onset]». *Anales Espanoles De Pediatria* 56, n. 3 (marzo 2002): 233–40.
- 11 Wirth, B, T Schmidt, E Hahnen, S Rudnik-Schöneborn, M Krawczak, B Müller-Myhsok, J Schönling, e K Zerres. «De novo rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling.» *American Journal of Human Genetics* 61, n. 5 (novembre 1997): 1102–11.
- 12 Wirth, B, M Herz, A Wetter, S Moskau, E Hahnen, S Rudnik-Schöneborn, T Wienker, e K Zerres. «Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling.» *American Journal of Human Genetics* 64, n. 5 (maggio 1999): 1340–56.
- 13 Wirth, Brunhilde, Mert Karakaya, Min Jeong Kye, e Natalia Mendoza-Ferreira. «Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next». *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 31 gennaio 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-102319-103602>.
- 14 Mercuri, Eugenio, Richard S. Finkel, Francesco Muntoni, Brunhilde Wirth, Jacqueline Montes, Marion Main, Elena S. Mazzone, et al. «Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy: Part 1: Recommendations for Diagnosis, Rehabilitation, Orthopedic and Nutritional Care». *Neuromuscular*

- Disorders* 28, n. 2 (1 febbraio 2018): 103–15.
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
- 15 Wirth, B., L. Brichta, B. Schrank, H. Lochmüller, S. Blick, A. Baasner, e R. Heller. «Mildly Affected Patients with Spinal Muscular Atrophy Are Partially Protected by an Increased SMN2 Copy Number». *Human Genetics* 119, n. 4 (maggio 2006): 422–28. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0156-7>.
- 16 Grotto, Sarah, Jean-Marie Cuisset, Stéphane Marret, Séverine Drunat, Patricia Faure, Séverine Audebert-Bellanger, Isabelle Desguerre, et al. «Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients». *Journal of Neuromuscular Diseases* 3, n. 4 (29 2016): 487–95. <https://doi.org/10.3233/JND-160177>.
- 17 Mercuri, Eugenio, Simona Lucibello, Marco Perulli, Giorgia Coratti, Roberto de Sanctis, Maria Carmela Pera, Marika Pane, et al. «Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15 (5 aprile 2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01356-1>.
- 18 loos, Christine, Danièle Leclair-Richard, Slah Mrad, Annie Barois, e Brigitte Estournet-Mathiaud. «Respiratory Capacity Course in Patients with Infantile Spinal Muscular Atrophy». *Chest* 126, n. 3 (settembre 2004): 831–37. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.831>.
- 19 Thomas, N. H., e V. Dubowitz. «The Natural History of Type I (Severe) Spinal Muscular Atrophy». *Neuromuscular Disorders: NMD* 4, n. 5–6 (novembre 1994): 497–502. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)90090-6).
- 20 Kolb, Stephen J., Christopher S. Coffey, Jon W. Yankey, Kristin Krosschell, W. David Arnold, Seward B. Rutkove, Kathryn J. Swoboda, et al. «Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy». *Annals of Neurology* 82, n. 6 (2017): 883–91. <https://doi.org/10.1002/ana.25101>.
- 21 Kolb, Stephen J., e John T. Kissel. «Spinal Muscular Atrophy». *Neurologic Clinics* 33, n. 4 (novembre 2015): 831–46. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>.
- 22 Zerres, K., e S. Rudnik-Schöneborn. «Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. Clinical Analysis of 445 Patients and Suggestions for a Modification of Existing Classifications». *Archives of Neurology* 52, n. 5

- (maggio 1995): 518–23.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290108025>.
- 23 Dubowitz, Victor. *Muscle Disorder in Childhood*. Vol. XVI. Major Problems in Clinical Pediatrics. London, Philadelphia, Toronto: W.B. Saunders Company Ltd, 1978.
- 24 Mercuri, Eugenio, Simona Lucibello, Maria Carmela Pera, Sara Carnicella, Giorgia Coratti, Roberto de Sanctis, Sonia Messina, et al. «Long-term progression in type II spinal muscular atrophy». *Neurology* 93, n. 13 (24 settembre 2019): e1241–47.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008166>.
- 25 Prior, Thomas W., Meganne E. Leach, e Erika Finanger. «Spinal Muscular Atrophy». In *GeneReviews®*, a cura di Margaret P. Adam, Holly H. Arding, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen Stephens, e Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
- 26 Iannaccone, Susan T. «Modern Management of Spinal Muscular Atrophy». *Journal of Child Neurology* 22, n. 8 (agosto 2007): 974–78.
<https://doi.org/10.1177/0883073807305670>.
- 27 Chung, Brian H. Y., Virginia C. N. Wong, e Patrick Ip. «Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status». *Pediatrics* 114, n. 5 (novembre 2004): e548-553. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0668>.
- 28 Pera, Maria C., Giorgia Coratti, Nicola Forcina, Elena S. Mazzone, Mariacristina Scoto, Jacqueline Montes, Amy Pasternak, et al. «Content Validity and Clinical Meaningfulness of the HFMSE in Spinal Muscular Atrophy». *BMC Neurology* 17, n. 1 (23 febbraio 2017): 39. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0790-9>.
- 29 Mazzone, E., R. De Sanctis, L. Fanelli, F. Bianco, M. Main, M. van den Hauwe, M. Ash, et al. «Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in Non Ambulant SMA Patients». *Neuromuscular Disorders* 24, n. 4 (aprile 2014): 347–52. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.01.003>.
- 30 Main, Marion, Harvey Kairon, Eugenio Mercuri, e Francesco Muntoni. «The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: A Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited

- Ambulation». *European Journal of Paediatric Neurology* 7, n. 4 (1 luglio 2003): 155–59. [https://doi.org/10.1016/S1090-3798\(03\)00060-6](https://doi.org/10.1016/S1090-3798(03)00060-6).
- 31 Mazzone, Elena S., Anna Mayhew, Jacqueline Montes, Danielle Ramsey, Lavinia Fanelli, Sally Dunaway Young, Rachel Salazar, et al. «Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy: Development of a New Module». *Muscle & Nerve* 55, n. 6 (2017): 869–74. <https://doi.org/10.1002/mus.25430>.
- 32 Pera, Maria Carmela, Giorgia Coratti, Elena S. Mazzone, Jacqueline Montes, Mariacristina Scoto, Roberto De Sanctis, Marion Main, et al. «Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy: 12 Month Changes». *Muscle & Nerve* 59, n. 4 (2019): 426–30. <https://doi.org/10.1002/mus.26419>.
- 33 Montes, J., M. P. McDermott, W. B. Martens, S. Dunaway, A. M. Glanzman, S. Riley, J. Quigley, et al. «Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy». *Neurology* 74, n. 10 (9 marzo 2010): 833–38. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d3e308>.
- 34 Solway, Sherra, Dina Brooks, Yves Lacasse, e Scott Thomas. «A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain». *Chest* 119, n. 1 (1 gennaio 2001): 256–70. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.256>.
- 35 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. «ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166, n. 1 (1 luglio 2002): 111–17. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
- 36 Mazzone, E., F. Bianco, M. Main, M. van den Hauwe, M. Ash, R. de Vries, J. Fagoaga Mata, et al. «Six Minute Walk Test in Type III Spinal Muscular Atrophy: A 12month Longitudinal Study». *Neuromuscular Disorders* 23, n. 8 (1 agosto 2013): 624–28. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.06.001>.
- 37 Geiger, Ralf, Alexander Strasak, Benedikt Treml, Klaus Gasser, Axel Kleinsasser, Victoria Fischer, Harald Geiger, Alexander Loeckinger, e Joerg I. Stein. «Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents». *The Journal of Pediatrics* 150, n. 4 (1 aprile 2007): 395-399.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.052>.

-
- 38 Gibbons, William J., Nadine Fruchter, Sherry Sloan, e Robert D. Levy. «Reference Values for a Multiple Repetition 6-Minute Walk Test in Healthy Adults Older Than 20 Years». *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 21, n. 2 (aprile 2001): 87–93.
- 39 Wang, Ching H., Richard S. Finkel, Enrico S. Bertini, Mary Schroth, Anita Simonds, Brenda Wong, Annie Aloysius, et al. «Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy». *Journal of Child Neurology* 22, n. 8 (agosto 2007): 1027–49. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>.
- 40 Finkel, Richard S., Eugenio Mercuri, Oscar H. Meyer, Anita K. Simonds, Mary K. Schroth, Robert J. Graham, Janbernd Kirschner, 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, n. 3 (1 marzo 2018): 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
- 41 Cech, Donna, e Nancy L. Biedry. «Commentary on “Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)”». *Pediatric Physical Therapy* 23, n. 4 (Winter 2011): 327. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182352896>.
- 42 Prescribing information, SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use.
- 43 Messina, Sonia, Marika Pane, Valeria Sansone, Claudio Bruno, Michela Catteruccia, Giuseppe Vita, Concetta Palermo, et al. «Expanded Access Program with Nusinersen in SMA Type I in Italy: Strengths and Pitfalls of a Successful Experience». *Neuromuscular Disorders: NMD* 27, n. 12 (2017): 1084–86. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.006>.
- 44 Legge 23 dicembre 1996, n. 648 «Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996». *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 23 dicembre 1996.
- 45 Legge 24 novembre 2003, n. 326 «Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici».

- Gazzetta Ufficiale* n.274 del 25 novembre 2003 - Supplemento Ordinario n. 181
- 46 Finkel, Richard S., Eugenio Mercuri, Basil T. Darras, Anne M. Connolly, Nancy L. Kuntz, Janbernd Kirschner, Claudia A. Chiriboga, et al. «Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy». *The New England Journal of Medicine* 377, n. 18 (02 2017): 1723–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
- 47 Mercuri, Eugenio, Basil T. Darras, Claudia A. Chiriboga, John W. Day, Craig Campbell, Anne M. Connolly, Susan T. Iannaccone, et al. «Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy». *The New England Journal of Medicine* 378, n. 7 (15 2018): 625–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>.
- 48 De Vivo, Darryl C., Enrico Bertini, Kathryn J. Swoboda, Wuh-Liang Hwu, Thomas O. Crawford, Richard S. Finkel, Janbernd Kirschner, et al. «Nusinersen Initiated in Infants during the Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy: Interim Efficacy and Safety Results from the Phase 2 NURTURE Study». *Neuromuscular Disorders: NMD* 29, n. 11 (2019): 842–56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
- 49 Glanzman, A.M., E. Mazzone, M. Main, M. Pelliccioni, J. Wood, K.J. Swoboda, C. Scott, et al. «The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability». *Neuromuscular Disorders* 20, n. 3 (marzo 2010): 155–61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>.
- 50 Glanzman, Allan M., Michael P. McDermott, Jacqueline Montes, William B. Martens, Jean Flickinger, Susan Riley, Janet Quigley, et al. «Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)». *Pediatric Physical Therapy* 23, n. 4 (Winter 2011): 322–326. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182351f04>.
- 51 O’Hagen, Jessica M., Allan M. Glanzman, Michael P. McDermott, Patricia A. Ryan, Jean Flickinger, Janet Quigley, Susan Riley, et al. «An Expanded Version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III Patients».

- Neuromuscular Disorders* 17, n. 9 (1 ottobre 2007): 693–97.
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>.
- 52 Glanzman, Allan M., Jessica M. O'Hagen, Michael P. McDermott, William B. Martens, Jean Flickinger, Susan Riley, Janet Quigley, et al. «Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in Spinal Muscular Atrophy Type II and III». *Journal of Child Neurology* 26, n. 12 (1 dicembre 2011): 1499–1507. <https://doi.org/10.1177/0883073811420294>.
- 53 Finkel, Richard S., Linda S. Hynan, Allan M. Glanzman, Hollis Owens, Leslie Nelson, Stephanie R. Cone, Suzann K. Campbell, Susan T. Iannaccone, e the AmSMART Group. «The Test of Infant Motor Performance: Reliability in Spinal Muscular Atrophy Type I». *Pediatric Physical Therapy* 20, n. 3 (Fall 2008): 242–246. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e318181ae96>.
- 54 Pane, Marika, Giorgia Coratti, Valeria A. Sansone, Sonia Messina, Claudio Bruno, Michela Catteruccia, Maria Sframeli, et al. «Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Twelve-Month Real-World Data». *Annals of Neurology* 86, n. 3 (2019): 443–51. <https://doi.org/10.1002/ana.25533>.
- 55 Hagenacker, Tim, Claudia D Wurster, René Günther, Olivia Schreiber-Katz, Alma Osmanovic, Susanne Petri, Markus Weiler, et al. «Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study». *The Lancet Neurology* 19, n. 4 (1 aprile 2020): 317–25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5).
- 56 Moshe-Lilie, Orly, Amy Visser, Nizar Chahin, Thomas Ragole, Diana Dimitrova, e Chafic Karam. «Nusinersen in Adult Patients with Spinal Muscular Atrophy: Observations from a Single Center». *Neurology* 95, n. 4 (28 luglio 2020): e413–16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009914>.
- 57 Kizina, K., B. Stolte, A. Totzeck, S. Bolz, M. Schlag, C. Ose, O. von Velsen, C. Kleinschnitz, e Tim Hagenacker. «Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen». *Scientific Reports* 10 (6 luglio 2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68051-w>.

Ringraziamenti

Qualche anno fa raggiungevo un traguardo, convinta di aver fatto la scelta giusta. Non sapevo esattamente cosa mi aspettasse, ma avevo dei desideri. È meraviglioso a distanza di tempo poter guardare indietro e vederne qualcuno esaudito.

Grazie alla mia relatrice, Dott.ssa Enrica Rolle per avermi accompagnata, nuovamente, in questo percorso. Grazie per la disponibilità e la professionalità con cui mi sono sentita seguita e sostenuta.

Grazie alla Prof.ssa Tiziana Mongini e alla Dott.ssa Federica Ricci, grandi esempi di umanità e professionalità. Avervi entrambe nel mio percorso è una grande fortuna. Grazie alla Prof.ssa Paola Berchiolla per il prezioso aiuto senza il quale sarebbe stato impossibile realizzare questo progetto.

Grazie al Prof. Fulvio Ricceri per il supporto rispetto agli aspetti metodologici.

Grazie a tutti i Professori che hanno contribuito alla mia crescita professionale.

Grazie a tutto il "team neuromuscolari". Poter lavorare con voi è una possibilità che custodisco con gelosia. Grazie in particolare a Chiara, Marti, Rossella, Franci, Laura, Manfre e Cinzia. Grazie anche a Lilli e Sara per aver condiviso con me parte di questo percorso, spero le strade possano presto riunirsi.

Grazie a tutto il personale sanitario con cui ogni giorno condivido il mio tempo. Grazie a medici, medici specializzandi, terapisti, infermiere e infermieri.

Dedico questo lavoro a chi sa esserci, sempre.

Grazie mamma e papà per aver permesso, ancora una volta, di esaudire i miei sogni, sostenendomi in tutti i sensi. Grazie ad Andrea, lontano, ma vicino.

Grazie alle nonne, che non so esattamente dove siano, ma il cui ricordo talvolta si fa più intenso.

Grazie a Laura e Livio per esser presenti in ogni circostanza.

Grazie a Cri, Ale e Giulia. È sempre bello sapervi vicino.

Un ringraziamento speciale agli amici, la famiglia che mi sono scelta e continuerò a scegliere.

Grazie Caddo, con Elli, per essere ciò che siete. Una mano sempre tesa. Un porto sicuro. Una garanzia.

Grazie Enri per l'affetto che a tuo modo sai dare.

Grazie Mirko, amico da sempre.

Grazie Dany e Corra per esserci stati come pochi hanno saputo fare.

Grazie Edo, per cosa sai essere, per come sai essere, per cosa sai dare. Quel qualcosa di grande e sorprendente di cui parlavo qualche anno fa, sei tu.

Grazie Ele, Paola, Cava, Erica, Malvo, Desy, Sere, Laura, Paolo, Noe, Naty, Ale e Fabry.

Grazie ai più piccini, Matti, Giulia, Nina e Greta.

Il tempo investito con voi è una grande ricchezza.

Grazie Fede, Maresa, Silva, Renza, Laura, Marina ed Elio per avermi fatto conoscere una realtà diversa, meravigliosa quanto stupefacente. Da certe esperienze si riceve molto più di quanto si pensi di poter dare.

Grazie Mati, Katia, Matteo e Francesco, per aver condiviso con me questo percorso universitario. Senza voi non sarebbe stato lo stesso. Non dimenticherò le numerose abbuffate a base di semi, le cadenze toscane nei momenti più difficili, le corse verso scadenze improbabili.

E infine, ma non per ultimo, grazie a tutti i bimbi che ogni giorno spiegano il motivo del mio fare. Ho imparato che la malattia è una condizione da cui difficilmente si scappa, ho imparato che certe cicatrici segnano profondamente, ho imparato che la sofferenza può essere espressa in tanti modi, ho imparato che sentirsi diversi porta ad isolarsi, ma ho imparato che prendersi cura di qualcuno non è mai un errore.

Grazie.