



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Corso di laurea Magistrale in Psicologia dello Sviluppo e dell'Educazione

Tesi di laurea Magistrale

**Presenza in carico multidisciplinare e benessere psicologico
del caregiver nell'Atrofia Muscolare Spinale:
cosa è cambiato negli ultimi vent'anni.**

Relatrice

Prof.ssa Alessandra Simonelli

Correlatrice

Dott.ssa Chiara Sacchi

Laureanda: Mirea Negri

Matricola: 2013872

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

CAPITOLO I: L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE	1
<i>1.1 Quadro diagnostico</i>	1
<i>1.2 Eziologia e patogenesi</i>	3
<i>1.3 Diagnosi</i>	4
<i>1.4 Classificazione e quadro clinico</i>	5
<i>1.4.1 SMA 0</i>	5
<i>1.4.2 SMA I</i>	6
<i>1.4.3 SMA II</i>	7
<i>1.4.4 SMA III</i>	8
<i>1.4.5 SMA IV</i>	9
<i>1.5 Implicazioni cliniche primarie e secondarie</i>	9
<i>1.5.1 Interessamento muscolo-scheletrico</i>	9
<i>1.5.2 Interessamento respiratorio</i>	11
<i>1.5.3 Interessamento gastrointestinale e alimentare</i>	12
<i>1.6 Terapia farmacologica</i>	13
<i>1.6.1 Spinraza</i>	14
<i>1.6.2 Zolgensma</i>	15
<i>1.6.3 Evrysdi</i>	16
<i>1.7 Standard di cura nel panorama internazionale</i>	16
<i>1.8 Evoluzione ed efficacia della presa in carico multidisciplinare</i>	18
<i>1.9 Impatto psicosociale sul caregiver</i>	20
CAPITOLO II: LA PRESA IN CARICO ITALIANA E IL SAPRE	23
<i>2.1 La presa in carico multidisciplinare della SMA nella realtà italiana</i>	23
<i>2.2 Il Servizio di Abilitazione Precoce dei genitori</i>	24
<i>2.2.1 Struttura e funzioni del servizio</i>	24
<i>2.2.2 La mission</i>	27
<i>2.3 Effetti del mutato scenario</i>	28
CAPITOLO III: LO STUDIO	31
<i>3.1 Disegno di ricerca</i>	31
<i>3.2 Obiettivi dello studio</i>	31

<i>3.3 Ipotesi</i>	32
<i>3.4 Il campione</i>	32
<i>3.5 Strumenti e metodi</i>	33
<i>3.5.1 Raccolta dati</i>	33
<i>3.5.2 Questionari clinici</i>	34
CAPITOLO IV: ANALISI DEI RISULTATI	41
<i>4.1 Descrizione della popolazione afferente al servizio</i>	41
<i>4.2 Analisi delle dimensioni psicologiche della genitorialità in persone con figli affetti da SMA</i>	49
CAPITOLO V: DISCUSSIONE	57
<i>5.1 Limiti e prospettive future</i>	61
BIBLIOGRAFIA	63
SITOGRAFIA	71
RINGRAZIAMENTI	73

CAPITOLO I

L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

1.1 Quadro diagnostico

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una rara patologia neuromuscolare genetico-ereditaria. È connotata da debolezza e atrofia muscolare progressive a causa del graduale deterioramento dei motoneuroni a livello spinale, deputati alla conduzione del segnale nervoso ai gruppi muscolari scheletrici, e dei nuclei bulbari, che altresì controllano funzioni involontarie quali respirazione, salivazione, sudorazione, battito cardiaco e pressione sanguigna (Darras, 2015).

I primi casi di Atrofia Muscolare Spinale furono descritti nel 1891 da Guido Werdnig, neurologo dell'Università di Graz, e Johann Hoffmann, fisico dell'Università di Heidelberg; i due medici introdussero il termine "*Spinale Muskelatrophie*" per descrivere casi di infanti affetti da debolezza e tremori progressivi e intercorsi a morte per polmonite poco tempo dopo la nascita, i segni di quella che oggi sappiamo essere la forma più grave di SMA. Hoffman notò inoltre che i bambini malati erano nati da genitori sani e che alcuni di essi avevano fratelli sia sani che con la stessa patologia.

Cinquant'anni più tardi, Wohlfart, Kugelberg e Welander completarono la descrizione di forme più lievi di Atrofia Muscolare Spinale (Friedman & Kwon, 2019).

Ad oggi l'Atrofia Muscolare Spinale viene classificata secondo cinque gradi di severità in base all'età di insorgenza e alle abilità motorie presenti: SMA 0, SMA I, SMA II, SMA III, SMA IV (D'Amico, Mercuri, Tiziano & Bertini, 2011).

Il difetto genetico responsabile della patologia è stato individuato in diversi studi (Carter, Abresch, Fowler Jr, Johnson, Kilmer & McDonald, 2015; D'Amico et al., 2011; Lefebvre, Burglen & Reboullet, 1995) nella delezione del gene SMN1 (Survival Motor Neuron) sul cromosoma *5q13*; tale gene è indispensabile per la produzione di proteina SMN, utile al corretto sviluppo muscolare. La frequenza della mutazione sul gene SMN1 nel portatore è stata stimata tra 1:38 e 1:70 (Darras, 2015).

Questa variazione genetica comporta debolezza muscolare generalizzata e simmetrica, con particolare coinvolgimento prossimale dei quattro arti e conseguente compromissione del cammino e nelle principali attività della vita quotidiana, fino ad arrivare nelle forme più gravi a difficoltà nelle funzioni di base: respirazione, alimentazione e comunicazione. Risultano nella norma sensibilità, percezione e abilità cognitive.

La SMA ha un'incidenza stimata di 1 individuo affetto su 6000-10000 nati vivi ed è identificata come la seconda causa ereditaria di morte infantile dopo la fibrosi cistica (D'Amico et al., 2011). Tuttavia, alla luce dei risultati scientifici raggiunti in campo farmacologico nell'ultimo decennio, la prognosi infausta potrebbe subire un cambio di rotta (Friedman et al., 2019).

L'introduzione nel panorama internazionale di farmaci che modificano la storia naturale della patologia ha dimostrato come la loro somministrazione in pazienti pre-sintomatici migliori visibilmente gli outcome della stessa; per questo motivo diversi paesi del mondo hanno implementato i loro programmi di screening neonatale (*NBS - Newborn Screening*), in particolare nella maggior parte degli stati europei e in 32 stati degli USA (Dangouloff, Vrščaj, Servais, Osredkar & SMA NBS World Study Group, 2021; Nicolau, Waldrop, Connolly & Mendell, 2021).

In Italia si è concluso a ottobre 2021, dopo il suo esordio nel 2019, il primo progetto pilota di screening neonatale coordinato dal Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e realizzato in collaborazione con i Centri Nascita delle Regioni Lazio e Toscana, il sostegno dell'associazione Famiglie SMA e il supporto non condizionato dell'azienda farmaceutica Biogen. Oltre 92000 neonati delle due regioni sono stati sottoposti a screening neonatale su base volontaria e a 15 tra questi è stata diagnosticata l'Atrofia Muscolare Spinale in via del tutto precoce. Ciò ha permesso di trattare i neonati affetti in modo tempestivo, prima che segni e sintomi della malattia si esacerbassero, prevenendo così esiti gravi e infausti (Osservatorio Malattie Rare (2021). SMA, lo screening neonatale in Lazio e Toscana ha cambiato la storia di malattia per 15 bambini. Disponibile in: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sma-atrofia-muscolare-spinale/17945-sma-lo-screening-neonatale-in-lazio-e-toscana-ha-cambiato-la-storia-di-malattia-per->

Nel caso di delezione omozigote entrambi i genitori del paziente affetto da SMA sono portatori sani della malattia e dunque portatori di una sola copia deleta del gene SMN. La condizione di portatore sano si verifica con un'incidenza di 1:25-1:50 nella popolazione generale (Mastella & Ottonello, 2009, p.35-43). Quando due portatori sani procreano la possibilità del nascituro di essere affetto da SMA è di uno su quattro (25%) (Lefebvre et al., 1995).

1.3 Diagnosi

I principali sospetti diagnostici nel neonato riguardano debolezza diffusa e ipotonia globale, tanto che i neonati affetti da SMA vengono in gergo clinico definiti *floppy baby*. Successivamente si possono notare difficoltà nel sostegno e controllo del capo, pianto debole e ritardo nel raggiungimento delle tappe psicomotorie. Nelle forme più gravi, con età di insorgenza molto precoce, si notano anche problematiche legate a deglutizione e respirazione.

Il primo livello diagnostico a conferma dell'Atrofia Muscolare Spinale consiste in un prelievo di sangue per effettuare il test genetico che ricerca la delezione omozigote del gene SMN1. In assenza del gene la diagnosi di SMA viene confermata. In caso contrario, è necessario proseguire con un secondo livello diagnostico ed effettuare altri esami di laboratorio: valutazione del livello di Creatina Chinasi (CK), il cui risultato positivo denota la presenza di malattia neuromuscolare; elettromiografia (EMG) per misurare l'attività elettrica del muscolo; test di velocità di conduzione nervosa (NCV) per valutare l'integrità e la funzione responsiva dei nervi. Nel caso in cui l'EMG suggerisca la presenza di una patologia neuromuscolare si procede con un'ulteriore indagine genetica alla ricerca di mutazioni del gene SMN1. Se il paziente presenta una sola copia di SMN1 si prosegue con il sequenziamento dell'allele non deletato alla ricerca di variazioni nella sequenza del gene, mutazioni puntiformi, sequenze di inserzioni o delezioni.

È possibile effettuare la diagnosi prenatale, solitamente proposta alle coppie che hanno già avuto un figlio affetto da SMA. In questo caso lo screening viene effettuato tra l'11^a e la 13^a settimana di gravidanza tramite prelievo dei villi coriali (D'Amico et al., 2011).

1.4 Classificazione e quadro clinico

Fino a metà dello scorso decennio, il numero delle copie di SMN2 era considerato centrale nella manifestazione del fenotipo: diversi studi hanno sottolineato la correlazione tra forme più gravi di SMA e numero di copie di SMN2 minore di tre, mentre le forme più lievi erano correlate a tre o più copie dello stesso gene (Carré et al., 2015; Darras, 2015). Ad oggi siamo consapevoli dell'elevata variabilità di fenotipi nella SMA e dell'impossibilità di considerare il numero di copie di SMN2 come determinante ai fini della prognosi e della descrizione del fenotipo (D'Amico et al., 2011).

La prima classificazione clinica fu proposta da Byers e Banker (1961) e divideva i pazienti in tre gruppi: coloro che manifestavano segni clinici entro due mesi dalla nascita, tra cui debolezza globale e morte precoce; coloro che manifestavano segni clinici tra i due e i 12 mesi, con debolezza prossimale e aspettative di sopravvivenza più elevate; coloro che manifestavano segni clinici dopo i 12 mesi.

Trent'anni più tardi fu adottato un sistema di classificazione basato su criteri di inclusione ed esclusione e sul più alto grado di funzione raggiunta, mantenendo la suddivisione in tre gruppi: forma I (grave), con età di insorgenza sotto i sei mesi, morte entro i due anni d'età e inabilità a raggiungere la posizione seduta; forma II (intermedia), con età d'insorgenza sotto i 18 mesi, morte sopra i due anni e inabilità a raggiungere la stazione eretta; forma III (lieve), con età d'insorgenza sopra i 18 mesi, aspettativa di vita adulta e raggiungimento della stazione eretta in autonomia, con compromissione del cammino (Friedman et al., 2019; Munsat, 1991).

L'attuale classificazione della SMA è determinata sulla base delle manifestazioni cliniche e sulla base del massimo raggiungimento di abilità specifiche.

1.4.1 SMA 0

La SMA 0 è la forma più grave, con una frequenza di casi sotto il 5%. Solitamente i segni clinici sono già presenti in utero o al momento della nascita e vengono individuati

in mancanza di movimento fetale, ipotonia severa e retrazioni muscolo-tendinee. Senza supporto medico e farmacologico il neonato affetto da SMA 0 va incontro a morte subito dopo la nascita o entro il primo mese di vita (Friedman et al., 2019).

1.4.2 SMA I

La SMA I, o di Werdnig-Hoffmann, colpisce circa il 60% dei casi e viene diagnosticata entro i primi sei mesi di vita. Senza supporto medico e farmacologico il paziente non è in grado di raggiungere e sostenere la posizione seduta; generalmente l'aspettativa di sopravvivenza non raggiunge i due anni d'età.

Presenta debolezza simmetrica ai quattro arti, con compromissione dei movimenti antigravitari soprattutto a livello prossimale. La posizione tipica del neonato con SMA I è quella cosiddetta *a rana*: disteso supino con braccia abdotte e flesse ai gomiti, anche e ginocchia flesse, abdotte ed extra ruotate (Ropper & Brown, 2006). Il neonato non presenta i riflessi tendinei, né riesce a sostenere il capo.

L'ipotonia globale interessa anche la muscolatura intercostale e causa difficoltà nella respirazione, che risulta deficitaria; ciò concorre a deformare il torace, che via via si riduce per dimensioni. Il volume espiratorio è ridotto e l'evento tussivo è ipovalido.

La compromissione dei nuclei bulbari causa fascicolazioni linguali, ridotta abilità di suzione e difficoltà nella deglutizione; tali problematiche si traducono in sempre maggiore disagio nel nutrimento fino ad arrivare all'impossibilità di alimentarsi. Per supportare questo aspetto ed evitare la morte per inedia può rendersi necessario l'utilizzo di sondino naso-gastrico (SNG) e successivo posizionamento di Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG).

L'insieme di tutti questi aspetti può determinare, nel tempo, condizioni di insufficienza respiratoria o di inalazioni di cibo e secrezioni tali per cui il neonato va incontro a morte precoce (D'Amico et al., 2011).

All'interno della SMA I è possibile distinguere tre sotto-classificazioni globalmente riconosciute e basate su caratteristiche significative e predittive della prognosi.

La **forma neonatale, SMA I A**: assimilabile alla forma SMA 0, si individua fin dai primi giorni di vita poiché il neonato presenta da subito difficoltà nella respirazione, nella deglutizione e nella coordinazione delle due funzioni. La possibilità di respirare è legata alla dipendenza da supporto ventilatorio (NIV - *Non Invasive Ventilation* o TV - *Tracheo Ventilation*).

La **forma senza controllo del capo, SMA I B**: esordisce tra il primo e il quarto mese di vita e solitamente viene riconosciuta per l'incapacità del bambino nel gestire e sostenere il capo. Presenta la classica postura *a rana*, ciononostante sono apprezzabili piccoli movimenti antigravitari degli arti superiori sul piano orizzontale. Il respiro è diaframmatico, con eccessivo volume della parete addominale a discapito della gabbia toracica. Lo svezzamento è per la maggior parte dei casi difficoltoso a causa delle problematiche deglutitorie; molti dei pazienti affetti da questa forma non raggiungono le abilità necessarie ad alimentarsi in sicurezza.

La **forma con controllo del capo o tronco, SMA I C**: la diagnosi avviene intorno al sesto mese di vita. Il neonato è incapace di sollevare il capo dal piano in autonomia, ma lo mantiene se supportato nel raggiungimento della posizione; sono possibili movimenti di mani e piedi, anche se scarsi e caratterizzati da poca resistenza. Non è possibile raggiungere la posizione seduta, né mantenerla in autonomia. La deglutizione è conservata, salvo casi di ostruzione delle alte vie aeree causate da fatti respiratori acuti, e consente il posizionamento contro gravità con il supporto di ortesi *ad hoc* (Mastella & Ottonello, 2009, p.35-43).

1.4.3 SMA II

La SMA II riguarda circa il 10% dei casi totali. Si tratta di una forma intermedia, diagnosticata tra i sei e i 18 mesi di vita. Nella maggioranza dei casi, fino a sei/otto mesi lo sviluppo psicomotorio è considerato nella norma e il bambino acquisisce in autonomia la posizione seduta. I primi sintomi interessano le abilità posturali: il bambino non riesce a raggiungere la posizione seduta completamente da solo e fatica a rotolarsi a terra. Gradualmente si esacerba ipotonia assiale spesso asimmetrica, con progressivo incurvamento della colonna vertebrale dovuto all'atteggiamento cifotico e

all'indebolimento muscolare; uno degli effetti secondari di tale sintomo è lo sviluppo di condizione scoliotica anche grave. Raramente è possibile il raggiungimento della stazione eretta in autonomia e senza ausilio di ortesi *ad hoc*.

Al momento della diagnosi non sussiste compromissione respiratoria né compromissione deglutitoria, ma in alcuni casi è presente ristagno di saliva a causa della debolezza nell'inghiottire.

I pazienti affetti da SMA II, seguendo la storia naturale, vanno incontro ad un lento declino nelle funzioni motorie, respiratorie e nutritive. A causa della debolezza dei muscoli intercostali, che non garantisce un valido scambio respiratorio, è possibile che sviluppino ripetute infezioni respiratorie e che si renda necessario un supporto ventilatorio non invasivo (NIV) durante le ore notturne. Durante la crescita sono sempre più frequenti polmoniti *ab ingestis* e lo sviluppo di una condizione di malnutrizione, dovute al deficit nella deglutizione, alla difficoltà nella coordinazione respiro-deglutizione e alle deformità facciali secondarie la patologia. Sono inoltre molto frequenti retrazioni osteo-tendinee e muscolari in conseguenza alla debolezza muscolare e a posture scorrette mantenute a lungo.

Anche nel caso della SMA II è stata precisata una distinzione in due sottotipi: la **SMA II A**, riferita a coloro che raggiungono la posizione seduta in autonomia e senza supporto, ma non riescono a stare in piedi neanche con assistenza; la **SMA II B**, per coloro che oltre ad aver acquisito la posizione seduta senza supporto riescono a mantenere la stazione eretta con ausilio. Per entrambe le forme, l'aspettativa di vita secondo la storia naturale fino a qualche tempo fa era superiore ai due anni fino ad arrivare, in alcuni casi, alla gioventù (Cancès, Richelme, Barnerias & Espil, 2020; Friedman et al., 2019).

1.4.4 SMA III

La SMA III, o di Kugelberg-Welander, ha insorgenza dopo i 18 mesi ed ha una frequenza del 15%. I primi sintomi si esacerbano quando il bambino ha già acquisito la deambulazione autonoma e interessano inizialmente i muscoli prossimali degli arti e il

cingolo pelvico. Il bambino riscontra affaticamento, deficit di forza, cadute frequenti, difficoltà a saltare e a camminare per lunghi tratti. Nel corso del tempo debolezza e ipotonia coinvolgono anche gli arti superiori. Non sono presenti compromissione respiratoria e deglutitoria; le difficoltà di masticazione sono poco frequenti.

La progressione di questa forma è molto lenta e gli effetti secondari della patologia si manifestano nel tempo con perdita della deambulazione, anche a causa dell'incremento staturale, scoliosi e conseguenti difficoltà respiratorie. L'aspettativa di vita arriva all'età adulta (Salort-Campana & Quijano-Roy, 2020).

1.4.5 SMA IV

La SMA IV si presenta in età adulta, solitamente dopo i 21 anni, con una frequenza del 10% dei casi totali. Il range fenotipico è molto ampio. Come per la SMA III, i soggetti deambulano per decenni prima di andare incontro ad affaticamento muscolare frequente, ipoventilazione e problemi gastrointestinali. L'aspettativa di vita è nella norma (Friedman et al., 2019).

1.5 Implicazioni cliniche primarie e secondarie

1.5.1 Interessamento muscolo-scheletrico

Diversi autori (Arnold, Kassar & Kissel, 2015; Darras, 2015; Mastella & Ottonello, 2009, p.35-43; Mastella & Ottonello, 2009, p.208-231) descrivono i principali sintomi dell'Atrofia Muscolare Spinale; in ogni caso, campanelli d'allarme per intraprendere il percorso diagnostico sono la debolezza muscolare diffusa e il quadro di ipotonia globale. Tale condizione comporta una riduzione dei movimenti possibili e particolare difficoltà, secondo le diverse forme come sopra dettato, a raggiungere i traguardi posturali tipici dello sviluppo psicomotorio. Inoltre, l'incapacità a caricare del proprio peso corporeo il sistema scheletrico genera una condizione di osteopenia, che espone il paziente a maggiore e alta probabilità di fratture ossee.

Una diagnosi e un intervento precoce possono mantenere la funzione e le abilità raggiunte fino a quel momento, prevenire il peggioramento della condizione e migliorare dunque la qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Tuttavia, se non adeguatamente trattata o nei casi più gravi, tale condizione clinica può generare comorbidità secondarie.

A causa del ridotto movimento e dell'assunzione di posture errate durante tutto l'arco della giornata, per tempo prolungato, è molto frequente lo sviluppo di retrazioni muscolo-tendinee che con il tempo possono provocare dolore e ridurre le capacità di movimento. Ugualmente: una delle maggiori implicazioni cliniche secondarie è la condizione scoliotica ingravescente con l'aumento staturò-ponderale. Nei casi più gravi, quando anche il contenimento non è più utile e la condizione scoliotica si struttura verso l'insorgenza di nuove comorbidità, si rende necessario l'intervento chirurgico di stabilizzazione.

Per prevenire o porre rimedio a tali comorbidità è necessario intervenire in modo repentino e con costanza, con l'aiuto di ortesi su misura e ausili che permettono al paziente di mantenere una corretta postura e la possibilità di muoversi in autonomia.

Seguendo le caratteristiche cliniche del soggetto e il livello di sviluppo motorio raggiunto, vengono prescritti su fornitura del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e utilizzati:

- ortesi su misura per il tronco (corsetto, poggiatesta, postura capo-tronco-bacino), per garantire un adeguato supporto alla posizione seduta;
- ortesi su misura per gli arti inferiori (tutori AFO, KAFO, HKAF0) e superiori (tutore avambraccio-mano), per gestire le retrazioni muscolo-tendinee, mantenere un range articolare ottimale e consentire al paziente di agevolare la funzione motoria;
- ausili compensativi (supporti alla presa digitale, tecnologie di assistenza, materiali adattati), per sostenere lo sviluppo delle funzioni e garantire la partecipazione e l'inclusione nelle attività ludico-ricreative in solitaria e con i pari;
- ausili per lo spostamento (carrozzina manuale, deambulatore), per offrire al paziente maggiore autonomia e stimolarlo nel personale sviluppo psicomotorio;

- interventi ambientali e strutturali al domicilio, per garantire la completa accessibilità agli spazi di vita quotidiana e sempre maggiore indipendenza al paziente.

1.5.2 Interessamento respiratorio

Nelle forme più gravi da subito e nel medio/lungo periodo nelle forme meno gravi, l'apparato respiratorio è abitualmente interessato. Esso non è direttamente coinvolto dalla SMA, bensì le complicanze respiratorie sono secondarie alla condizione clinica del paziente e rappresentano la causa primaria di mortalità nei bambini affetti dalla patologia.

In generale nella SMA e soprattutto nei casi più gravi di SMA 0 e I, anche la muscolatura deputata alla respirazione è molto debole e ciò comporta un'elevata difficoltà nei movimenti della gabbia toracica, con conseguente riduzione dell'apporto di aria necessaria alla completa ossigenazione dei polmoni. Questi bambini presentano diversi segni di complicanze nella meccanica respiratoria: un'attività eccessiva del diaframma (respiro paradossale) e riduzione della circonferenza toracica, legate alla difficoltà di espansione della gabbia toracica; aumento e irregolarità della frequenza respiratoria; pianto molto flebile e ipovalido; debolezza o assenza della tosse e starnuti infrequenti, che non consentono la naturale pulizia dalle secrezioni interne (saliva, muco) o da rigurgiti; frequenti infezioni respiratorie delle alte vie aeree, dovute al ristagno delle secrezioni batteriche o virali, e prolungato processo di guarigione se non adeguatamente supportati. Tali complicanze comportano spesso episodi di desaturazione che, secondo la forma di SMA e il livello di gravità del bambino, possono risolversi in autonomia o diventare in alcuni casi fatali per conseguenti arresto respiratorio e cardiaco.

Per ovviare a queste problematiche e supportare il bambino nel quotidiano si rende necessario l'utilizzo di presidi respiratori di supporto, messi a disposizione dal SSN (Mastella & Ottonello, 2009, p.35-43, p.66-69, p.156-161):

- aspiratore portatile, per pulire bocca e alte vie aeree dal ristagno di secrezioni;

- pallone rianimatore AMBU, uno strumento utile nelle situazioni di urgenza ed emergenza e per eseguire la fisioterapia respiratoria;
- saturimetro portatile, per rilevare i parametri vitali di saturazione e frequenza del battito cardiaco;
- macchina della tosse, per trattare il deficit della tosse e consentire adeguata espettorazione;
- Ventilazione meccanica Non Invasiva (NIV), nei casi più gravi Ventilazione Tracheostomica (TV), per supportare meccanicamente la respirazione durante una parte o tutto l'arco della giornata.

1.5.3 Interessamento gastrointestinale e alimentare

Le complicanze gastro-intestinali sono molto comuni nei pazienti con SMA, soprattutto nei soggetti più deboli, che non riescono a mantenere la posizione seduta e presentano debolezza linguale, difficoltà nell'apertura della bocca e scarso o nullo controllo del capo. Le disfunzioni più frequenti sono difficoltà di deglutizione, con conseguente diminuzione dell'abilità di alimentarsi e dunque nutrirsi adeguatamente; spesso sono presenti reflusso gastroesofageo e costipazione. Sono frequenti rumori legati alla persistenza della saliva in bocca e nella faringe; la saliva è uno dei maggiori problemi che complica la gestione della quotidianità, poiché il suo eccessivo ristagno può causare episodi di soffocamento.

Nei pazienti che presentano tali difficoltà il rischio di aspirazione di cibo, dovuto alla difficoltà nel coordinare respirazione e deglutizione, è molto elevato e comporta l'insorgenza di polmoniti *ab ingestis*.

La soluzione iniziale è quella di modificare le consistenze dei cibi proposti durante lo svezzamento: preferire cibi semi-solidi e liquidi addensati protegge il bambino dall'eventualità di aspirazione e compensa le sue difficoltà di masticazione, garantendogli ugualmente un'adeguata nutrizione. È necessario inoltre adeguare la postura in cui viene somministrato il cibo: utilizzare, per esempio nelle forme più gravi, la posizione supina con capo rivolto a lato previene dall'elevato rischio di aspirazione. È possibile che il paziente mantenga questo stile alimentare per tutta la vita.

Nei casi in cui la funzione viene completamente persa occorre alimentare il paziente tramite sondino naso-gastrico (SNG); successivamente, è possibile proseguire con l'esecuzione chirurgica di gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) (Arnold et al., 2015; Mastella & Ottonello, 2009, p.121-128; Mastella & Ottonello, 2009, p.179-184).

1.6 Terapia farmacologica

Ad oggi, ancora non è possibile dire che esista una cura per l'Atrofia Muscolare Spinale (Darras, 2015). La presa in carico della patologia ha come obiettivi il supporto del paziente e il trattamento del sintomo, non la cura e la guarigione.

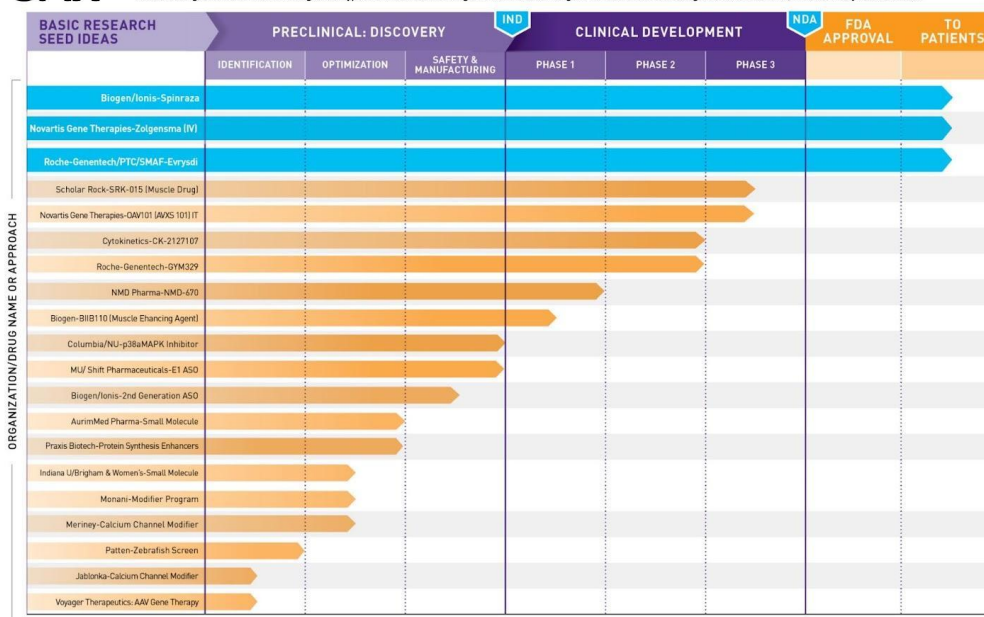
La comunità scientifica sta lavorando allo sviluppo di terapie diversificate, che possano essere applicate a fenotipi clinici differenti per età e sintomatologia e agire eventualmente in modalità congiunta. Nel corso degli ultimi vent'anni sono state individuate diverse molecole dalle quali sviluppare terapie specifiche per la SMA: alcune di queste non hanno superato la fase di studio preclinico; altre sono tuttora in via di sperimentazione clinica; solamente tre di queste, alla data odierna, sono state approvate dalla *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) prima e dalla *European Medicines Agency* (EMA) poi, per essere somministrate al paziente (figura 1 - disponibile in: www.curesma.org): **nusinersen**, il cui nome commerciale è Spinraza, venduto dalla multinazionale americana Biogen; **onasemnogene abeparvovec-xioi** (AVXS-101), Zolgensma, commercializzato dalla società di biotecnologie statunitense Novartis Gene Therapies; **risdiplam**, con nome commerciale Evrysdi, fornito dalla multinazionale svizzera Roche in collaborazione con la società di biotecnologie Genentech.

L'Italia è stato uno dei primi Paesi in Europa ad accedere ai trial clinici internazionali dal 2015; a seguito dell'approvazione americana ed europea, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha dato il via per ogni farmaco alla somministrazione a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano.



SMA DRUG PIPELINE

We're funding and directing research with more breadth and depth than ever before. We know what we need to do to develop and deliver new therapies, which could also work in combination, to reach our goal of treatments for all ages and types. And we're on the verge of further breakthroughs that will continue to change the course of SMA, and eventually lead to a cure.



IND = Investigational New Drug NDA = New Drug Application Last updated: November 2021

Fig. 1 - Pipeline descrittiva dei farmaci ad oggi disponibili o in trial (www.curesma.org).

1.6.1 Spinraza

Spinraza è stato il primo farmaco ad essere approvato dalla FDA per tutte le forme di SMA, il 23 dicembre 2016. La sua sperimentazione iniziò nel 2004 con l'identificazione dell'oligonucleotide antisenso nusinersen, scelto per la sua capacità di produrre una maggiore quantità di proteina SMN. I numerosi anni di studio preclinico e trial clinici hanno dimostrato come i pazienti sottoposti a trattamento con nusinersen fossero *motor milestone responders*, ovvero raggiungessero tappe di sviluppo impensabili per la loro forma di SMA prima della somministrazione del farmaco (Friedman et al., 2019); inoltre è stato dimostrato come il rischio di morte si sia ridotto del 63%, così come quello di necessità di supporto ventilatorio permanente (Nicolau et al., 2021).

Spinraza viene somministrato per via intratecale, a livello del tratto lombare della colonna vertebrale; per questo motivo alcuni centri di somministrazione attuano la procedura in sala operatoria e spesso si rende necessaria la sedazione parziale o totale del paziente. La somministrazione è consigliata quanto prima a seguito della diagnosi; seguono altre tre dosi a distanza di due, quattro e nove settimane e successivamente una dose ogni quattro mesi, per un totale di sei dosi durante il primo anno di trattamento e tre dosi per ogni anno successivo. Il trattamento prosegue fintanto che il paziente ne trae beneficio, verosimilmente anche tutta la vita (Friedman et al., 2019).

Nel 2017 è stato approvato come primo farmaco ufficiale per la SMA dall'EMA, che ne ha autorizzato l'immissione in commercio per tutti i paesi comunitari, e successivamente è stato approvato sul territorio italiano da AIFA.

1.6.2 Zolgensma

AVXS-101, in gergo commerciale Zolgensma, è la prima terapia genica per la SMA: un trattamento innovativo concepito per fornire all'organismo una versione sana del gene SMN1 che codifica per la proteina SMN. Offre potenzialmente un trattamento a soluzione unica per la patologia e viene somministrato tramite infusione endovenosa lenta grazie all'utilizzo di un vettore virale che trasporta la proteina SMN, l'*Adeno-Associated Virus* (AAV). I pazienti trattati con Zolgensma nel trial clinico hanno riportato ottimi risultati: è stato per la maggior parte di loro possibile sopravvivere senza supporto ventilatorio e ottenere eccellenti risultati nei *motor milestones*, tra cui il raggiungimento del cammino autonomo.

Tale esito ha portato la FDA ad approvare il commercio di Zolgensma nel 2019, per il trattamento dei bambini fino a due anni di età. Il punto di vista europeo sulla somministrazione del farmaco differisce per criteri di inclusione: nel maggio del 2020 l'EMA ha approvato la somministrazione della terapia genica per neonati e bambini affetti da SMA fino a 21 kg di peso. In Italia, AIFA ha aperto l'accesso al farmaco nel marzo del 2021 con i seguenti criteri di inclusione: pazienti con diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure diagnosi genetica di SMA di tipo 1, con peso fino a 13,5 kg (Agenzia italiana del farmaco [AIFA], 2021).

1.6.3 Evrysdi

Evrysdi è il primo farmaco orale sviluppato per il trattamento della SMA. Come per nusinersen, anche il principio attivo risdiplam ha come target il gene SMN2 e l'incremento nella produzione di proteina SMN, a supporto dei bassi dosaggi prodotti dal gene SMN1. Il farmaco deve essere assunto quotidianamente, a domicilio, per via orale o tramite sondino naso-gastrico/PEG. I trial clinici hanno raggiunto risultati notevoli: i progressi motori e le abilità raggiunte sono stati mantenuti per oltre due anni di trattamento nelle SMA sia ad esordio infantile che tardivo; nelle forme infantili si è osservata un'alta percentuale di sopravvivenza senza supporto respiratorio (Paik, 2022).

Ad agosto 2020 la FDA ha approvato risdiplam come trattamento per tutti i tipi di SMA, a partire dai due mesi di età. Ad aprile 2021 l'EMA ha confermato la somministrazione di Evrysdi a partire dai due mesi in tutti i paesi comunitari, sottolineandone il valore della somministrazione domiciliare nell'ottica di una riduzione dei momenti di ospedalizzazione e del conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente e della sua famiglia. L'AIFA ne ha approvato il rimborso statale per ogni tipo di SMA sopra i due mesi a gennaio 2022.

Sono attualmente in corso ulteriori studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza di risdiplam nella fascia di età inferiore ai due mesi e la sua combinazione con gli altri farmaci in commercio (Nicolau et al., 2021; Osservatorio Terapie Avanzate Redazione (2021). Terapie su RNA. La commissione europea autorizza risdiplam per la SMA.

Disponibile in: <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-avanzate/terapie-su-rna/terapie-su-rna-la-commissione-europea-autorizza-risdiplam-per-la-sma>).

1.7 Standard di cura nel panorama internazionale

Nel settembre 2004 si è tenuta a Bethesda (Maryland) una conferenza internazionale sull'Atrofia Muscolare Spinale, durante la quale si è resa chiara la comparsa numerosa e

l'ampia variabilità di cure mediche nella popolazione di pazienti affetti da SMA e la conseguente instabilità negli outcome degli studi clinici al riguardo. In seguito a tale presa di coscienza, nel gennaio 2005 fu costituito l'*International Standard of Care Committee for SMA* (Comitato Internazionale per gli Standard di Cura nella SMA) con l'obiettivo di stabilire delle linee guida coerenti e sistematizzate per la cura e la presa in carico di pazienti con tale patologia.

Il Comitato è formato da membri provenienti dal panorama statunitense ed europeo: si tratta di 12 componenti, di cui 11 neurologi pediatrici e uno pneumologo pediatrico, e tre consulenti, dei quali uno proveniente dal *National Institute of Neurological Disease and Stroke* e due rappresentanti del gruppo in difesa dei pazienti.

Il collegio si suddivide in quattro gruppi di lavoro, secondo i seguenti ambiti di studio: diagnosi e nuovi interventi, gestione pneumologica, gestione gastrointestinale e nutrizione, gestione ortopedica e riabilitazione.

Nello specifico sono stati identificati gli obiettivi sui quali porre attenzione: identificare le criticità nella pratica clinica inerente la SMA; individuare le prassi esistenti nella cura della malattia e i dati a supporto del loro buon funzionamento; raggiungere un accordo sulle pratiche cliniche sulle quali strutturare la presa in carico del paziente con SMA; utilizzare gli standard di cura individuati per definire le linee guida per gli studi clinici futuri e identificare la direzione di tali studi.

Nel 2007 venne pubblicato il primo *Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy* per definire le criticità mediche comuni e stabilire le strategie diagnostiche, le raccomandazioni e gli interventi terapeutici più adatti ad una presa in carico globale e multidisciplinare (Wang et al., 2007).

Con l'avvento delle nuove terapie farmacologiche gli standard di cura sono stati utilizzati come punti di riferimento per il reclutamento nei protocolli internazionali; tuttavia, si è reso necessario un aggiornamento (Mercuri et al., 2018) per implementare gli standard definiti nel 2007 con i nuovi risultati ottenuti dalla ricerca in campo clinico e farmacologico.

Nel febbraio del 2016 si è tenuto a tale scopo il *218th ENMC International Workshop* a Naarden (Paesi Bassi): 26 ricercatori e rappresentanti del settore provenienti da nove

paesi differenti (USA, Spagna, Italia, Francia, Germania, Svizzera, Svezia, Paesi Bassi, Regno Unito), un paziente, i rappresentanti di SMA Europe e SMA Foundation si sono incontrati per aggiornare le conoscenze sugli *Standard of Care* (SOC) per la SMA (Finkel, Sejersen & Mercuri, 2017).

Il numero dei temi di riferimento e studio è stato ampliato a nove:

1. Diagnosi e genetica
2. Fisioterapia e riabilitazione
3. Cure ortopediche, sviluppo e accrescimento osseo
4. Nutrizione
5. Assistenza pneumologica
6. Gestione dell'emergenza in ambito ospedaliero
7. Altri organi e sistemi coinvolti
8. Farmaci
9. Questioni etiche e cure palliative

Le raccomandazioni individuate sono state suddivise sulla base di tre macrocategorie di pazienti: *non sitter*, *sitter* e *walker*. Per ognuno dei temi preposti è stata effettuata una review dei dati ottenuti e dei risultati raggiunti dagli studi di ricerca sul campo, con l'obiettivo di ridefinire la prassi terapeutica e fornire ai professionisti del settore delle linee guida applicabili alla presa in carico sul territorio internazionale (Finkel et al., 2018; Mercuri et al., 2018).

1.8 Evoluzione ed efficacia della presa in carico multidisciplinare

A partire dalla seconda metà del secolo scorso la comunità scientifica ha assistito ad un profondo cambiamento di prospettiva nella presa in carico del paziente. Nel 1977 Engel, sulla base della "teoria dei sistemi", ha strutturato il *modello biopsicosociale*, fondato sulla natura multidimensionale della salute riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1948. In ottica biopsicosociale la soggettività del paziente, la sua partecipazione alla cura e la relazione con i curanti assumono sempre maggiore importanza: si è reso dunque necessario passare da un modello di cura biomedico -

rivolto esclusivamente al sintomo e alla guarigione del paziente - ad un modello integrato, che si curi non solo della patologia ma anche dei fattori psicologici e sociali che intercorrono al benessere fisico del paziente. Da questa visione si sviluppano l'approccio e la presa in carico multidisciplinare (Bonichini & Tremolada, 2019, p.23-24).

Come descritto precedentemente e in linea con il panorama scientifico internazionale, anche l'approccio alla cura e alla presa in carico della SMA ha subito profondi cambi di prospettiva negli ultimi vent'anni. L'implementazione degli standard di cura del 2007 dimostra come la presa in carico del paziente con SMA sia passata dall'essere del tutto assistenziale, ad essere orientata verso criteri riabilitativi ed abilitativi. Se nei primi anni 2000 l'attenzione era rivolta alla cronicità dei sintomi e all'evitamento della loro repentina progressione, con i nuovi standard di cura del 2017 l'attenzione è in gran parte rivolta alla prevenzione del peggioramento e al mantenimento, il più a lungo possibile, del benessere fisico del paziente sulla base di molteplici fattori. L'approccio multidisciplinare diventa così l'elemento chiave per un'efficace gestione del paziente e della sua malattia: in una patologia complessa come la SMA è fondamentale integrare aspetti differenti della cura, coinvolgendo professionisti che si alternino sul paziente con competenze e obiettivi differenti.

Il nuovo carattere proattivo della presa in carico, insieme con il progresso della ricerca scientifica sui trattamenti farmacologici e la sempre maggiore precocità della diagnosi - grazie anche all'introduzione dello screening neonatale (NBS), hanno cambiato il decorso e la prognosi dell'Atrofia Muscolare Spinale. Diversi studi (Arnold et al., 2015; Bach, Gupta, Reyna & Hon, 2009; Bach, Saltstein, Siquee, Weaver & Komaroff, 2007; Farrar et al., 2017; Oskoui et al., 2007; Talbot & Tizzano, 2017) dimostrano come la storia naturale della patologia sia in continuo mutamento: sia per quanto riguarda l'aspettativa di vita, sia per gli aspetti legati al funzionamento dell'individuo.

Nonostante i molteplici progressi conseguiti, la qualità di vita e il benessere psicofisico ai quali mira l'approccio biopsicosociale sono tuttora trascurati. Gli stessi Finkel et al. (2017), nell'articolo sull'aggiornamento degli Standard di Cura internazionali, affermano in conclusione che "l'obiettivo finale di queste linee guida è impegnarsi continuamente per migliorare la qualità della vita e ridurre il carico di malattia per

questi pazienti. [...] Sono necessarie ulteriori ricerche anche su altri aspetti, come la salute psichiatrica ed emotiva” (p.23), sottolineando l’assenza nella presa in carico di uno spazio dedicato alla salute e al benessere psicosociale del paziente e della sua famiglia.

La recente letteratura (Landfeldt, Edström, Sejersen, Tulinius, Lochmüller & Kirschner, 2019; Yao et al., 2021) dimostra quanto ancora poco si sappia dell’impatto della SMA sulla qualità di vita del singolo paziente e del nucleo familiare: ad oggi è sempre più impellente la necessità di attenzione agli aspetti psicosociali nella pratica clinica, al fine di migliorare la comprensione dell’effetto che la patologia ha sulle diverse dimensioni della vita quotidiana e adottare così strategie di trattamento più conformi ai reali bisogni dei singoli.

1.9 Impatto psicosociale sul caregiver

Benché la presa in carico medica sostenga molteplici dimensioni della sua gestione clinica, l’Atrofia Muscolare Spinale rimane una patologia neurodegenerativa ad alto carico assistenziale che impatta quotidianamente sul caregiver, ruolo che nella quasi totalità dei casi ricade sui genitori. La National Alliance for Caregiving (2009) ha definito *informal caregivers* i membri della famiglia che si sobbarcano del carico assistenziale lungo tutto il percorso di vita della persona malata, generalmente non specializzate in ambito di cura e assistenza.

Quotidianamente, l’*informal caregiver* deve fronteggiare stressor di tipo fisico, psicologico e sociale, che ne influenzano negativamente la qualità di vita e le condizioni di salute. La letteratura documenta come i livelli di stress a cui i caregiver vengono sottoposti siano significativamente elevati, soprattutto in relazione alle forme più gravi della patologia: i genitori sono obbligati ad assumere competenze e abilità equiparabili all’assistenza infermieristica, a rinunciare al tempo libero per sé e da passare con l’intero nucleo familiare. Inoltre, il grado di supporto sociale percepito è considerevolmente scarso, giacché spesso le possibilità di contatto con altre famiglie sono ridotte a causa delle numerose responsabilità assistenziali (Fianco, Sartori, Negri, Lorini, Valle & Delle Fave, 2015; von Gontard, Rudnik-Schöneborn & Zerres, 2012).

Un'analisi qualitativa di Farrar, Carey, Paguinto, Chambers & Kasparian (2018) illustra quale sia l'impatto della SMA percepito dal caregiver, sotto diversi aspetti del quotidiano: le notevoli spese finanziarie, dovute al costo assistenziale e alla necessità di modifiche ambientali alla propria abitazione, si legano alle elevate esigenze di cura e assistenza percepita come "never ending"; ciò implica significativi sconvolgimenti all'interno nucleo familiare, causando drop out lavorativi per i genitori, difficoltà scolastiche per i siblings e conseguenze fisiche, sociali e psicologiche sempre in atto.

Un ulteriore studio qualitativo di Qian, McGraw, Henne, Jarecki, Hobby & Yeh (2015) ha individuato dieci aree tematiche che caratterizzano l'impatto della SMA sul nucleo familiare e permettono ai clinici di comprendere quali siano precisamente i contenuti verso i quali porre attenzione nella presa in carico: affrontare la morte prematura del proprio figlio, la difficile scelta del tipo di trattamento, la costante paura di una perdita delle abilità motorie già acquisite, scendere a patti con aspettative per il proprio figlio ormai perdute, il deficit di sonno e il livello di stress esperiti, la frustrazione dovuta alla sconfitta e allo stigma sociale, le limitazioni sperimentate durante le attività sociali, la preoccupazione di non poter raggiungere l'indipendenza, l'incertezza e la sensazione di impotenza nei riguardi del futuro, la pressione sull'economia familiare.

Nonostante tali evidenze, studi attuali e pregressi (Klug et al., 2016; Lopez-Bastida, Peña-Longobardo, Aranda-Reneo, Tizzano, Sefton & Oliva-Moreno, 2017) riportano ancora bassi livelli di coinvolgimento nella presa in carico e nell'assistenza psicologica.

CAPITOLO II

LA PRESA IN CARICO ITALIANA E IL SAPRE

2.1 La presa in carico multidisciplinare della SMA nella realtà italiana

Ad oggi le realtà cliniche italiane seguono gli Standard di Cura internazionali nella presa in carico del paziente con SMA e della sua famiglia, in accordo con il *Consensus Statement* e l'aggiornamento dei SOC avvenuto nel 2017. Su tutto il territorio nazionale sta crescendo, negli ultimi anni, il numero di centri specializzati nella presa in carico multidisciplinare di tale patologia. Si tratta principalmente di centri ospedalieri di somministrazione del farmaco, che integrano alla terapia farmacologica la gestione del paziente nei diversi aspetti di cura.

Inoltre, le famiglie che ricevono diagnosi di SMA possono fare riferimento a diverse associazioni che si occupano di creare una rete tra i genitori, supportare le famiglie nella gestione degli iter burocratici e amministrativi, sostenere la ricerca attraverso campagne di raccolta fondi e incentivare progetti e programmi a sostegno delle famiglie con diagnosi di SMA. Tra queste, quelle di maggiore rilievo sono: ASAMSI (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili), costituita nel 1985 con l'obiettivo principale di raccolta fondi per la promozione della ricerca; la onlus FamiglieSMA, un'associazione nata nel 2001 dall'unione di genitori con bambini affetti da SMA con l'intento primario di supportare le famiglie nel complesso percorso di gestione della patologia. Sono seguite negli anni diverse altre associazioni con intento terapeutico, supportivo e di aggregazione: Smarathon Onlus, Smaisoli Onlus, Edo's SMAile.

Il SAPRE è una struttura sanitaria di secondo livello che non solo si occupa di formare il genitore sul versante clinico-assistenziale, ma anche riconosce la necessità e l'importanza di sviluppare nuovi aspetti della presa in carico al di là della sopravvivenza fisica. In linea con gli Standard di Cura internazionali (Finkel et al., 2018; Mercuri et al., 2018), il SAPRE suggerisce buone prassi assistenziali condivise con ciascun professionista che partecipa attivamente alla presa in carico, ma anche in

compartecipazione con i familiari del paziente ed il paziente stesso, nell'ottica di migliorare sempre di più la loro qualità di vita.

2.2 Il Servizio di Abilitazione Precoce dei genitori

Il Servizio di Abilitazione Precoce dei genitori (SAPRE) è un servizio sovrazonale del Reparto di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (UONPIA) della Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, rivolto a bambini affetti da gravi malattie neuromuscolari, ai loro genitori e agli operatori sanitari di riferimento. L'Atrofia Muscolare Spinale è la patologia maggiormente trattata.

Dal 2004 ha come obiettivo la migliore qualità di vita possibile per il bambino SMA e la sua famiglia, grazie ad un approccio multidimensionale che integra nella presa in carico riabilitativa ed abilitativa del bambino le competenze apprese ed implementate dei genitori e la contestuale presenza di operatori formati che supportano il nucleo familiare.

2.2.1 Struttura e funzioni del servizio

In linea con le esigenze terapeutiche e con i cambiamenti subiti dalla presa in carico del paziente con SMA, la struttura dell'équipe si è modificata nel tempo: inizialmente le figure coinvolte erano quelle del Terapista della Riabilitazione, del Counselor Sistemico-Sanitario e dello Psicologo, che si occupavano di accompagnare la famiglia nel breve percorso assistenziale e durante l'accompagnamento alla morte del bambino. Con la progressiva evoluzione della storia naturale della malattia e la sempre maggiore necessità di un approccio multidimensionale per il bambino SMA e la sua famiglia, l'équipe si è ampliata alle seguenti figure: Terapista della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva, Terapista Occupazionale, Educatore e Logopedista.

Le mansioni di cui si fa carico il servizio sono le seguenti:

- **Programma di Abilitazione Precoce dei Genitori (PAPG)** - programma di empowerment personalizzato, attorno al quale ruota l'intera presa in carico dei genitori con un bambino affetto da SMA e di tutti coloro che si trovano ad affrontare i problemi legati alla malattia nel quotidiano. L'obiettivo del PAPG è quello di garantire al bambino la migliore qualità di vita possibile e proprio per questo motivo il ruolo della famiglia risulta fondamentale. I genitori che partecipano al PAPG acquisiscono la capacità di agire con competenza ed efficacia, senza paura, maturando progressivamente e con serenità una scelta di vita compatibile con il loro modo di sentire e la loro personalità, che sarà la più indicata per sé stessi e il proprio bambino. I temi trattati durante la formazione riguardano le diverse implicazioni cliniche della patologia e prevedono una formazione teorico-pratica e un training con verifica delle capacità apprese durante la formazione. I genitori vengono seguiti passo passo dagli operatori del servizio per affrontare ogni aspetto della malattia: in primis la comprensione della diagnosi, fondamentale per affrontare gli aspetti più pratici che seguono; le corrette posture da adottare per il bambino durante ogni attività della vita quotidiana; l'utilizzo dei presidi respiratori di base e la gestione di eventuali urgenze ed emergenze; il tipo e la modalità di alimentazione più adeguata al bambino; il corretto utilizzo di ortesi e ausili e le loro possibili applicazioni nei vari contesti di vita; il training riabilitativo individuale; l'importanza di prendere in considerazione anche l'aspetto cognitivo-relazionale, sebbene per diagnosi sia intatto; l'attenzione necessaria ad eventuali siblings presenti. Il celere avvio del programma di formazione dei genitori, basato sul principio del *learning by doing*, permette loro di affrontare con le adeguate cautele e in modo efficace tutti gli aspetti che la malattia presenta nella sua evoluzione. Il sapere e la consapevolezza che i genitori traggono dalla formazione permettono loro di imparare a riconoscere i sintomi della malattia, contenere i danni e rallentare, ove possibile, il decorso della stessa (Mastella & Ottonello, 2009, p.45-57).
- **Formazione genitori e operatori sulla ventilazione meccanica non invasiva (NIV)**, in collaborazione con l'UO di Anestesia e con reparti specialistici di tutta Italia

- **PAPG Comunicazione e Linguaggio nella SMA 1**, applicato ai diversi contesti di vita quotidiana:
 - Consulenza e formazione all'utilizzo di strumenti di Comunicazione Aumentativa: proposta di Lettura IN-Books (libri in simboli) da parte dell'adulto "in entrata", utilizzo dei simboli da parte del bambino per comunicare "in uscita", individuazione di ausili ad alta tecnologia (puntatori oculari ed altro).

- Gestione della motivazione nei genitori e promozione dell'interazione con i partner comunicativi;

- Collaborazione con la Rete Regionale Cure Palliative Pediatriche in Lombardia;

- Supporto e raccordo con i servizi territoriali per la domiciliarizzazione dei bambini in ventilazione meccanica, anche fuori regione;

- Laboratorio specialistico settimanale per confezione da calco gessato di presidi ortopedici specifici su misura in convenzione con SSN;

- Consulenza e formazione degli operatori sanitari e sociosanitari, cooperative e società di assistenza domiciliare;

- Organizzazione di eventi, attività e stage residenziale teorico-pratico con lo scopo di far entrare in relazione famiglie con esperienze analoghe e far loro sperimentare esperienze di inclusione spesso ritenute impossibili;

- Collaborazione con centri nazionali di somministrazione delle terapie farmacologiche, Associazioni Famiglie Pazienti, quali ASAMSI, Famiglie SMA, Girotondo, Smarathon, Smaile, Smaisoli, Tommaso Boneschi e UILDM.

2.2.2 La mission

Il SAPRE è, ad oggi, l'unica realtà in Italia ad offrire un approccio *family-centered*, che si stima avere effetti positivi sul benessere dei genitori e fondamentale per lo sviluppo negli stessi di sensazioni quali autoefficacia, consapevolezza e fiducia in sé (Mas, Dunst, Balcells-Balcells, Garcia-Ventura, Giné & Gañadas, 2019).

La mission del servizio si struttura su tale approccio e si differenzia in relazione ai diversi destinatari della presa in carico.

Genitori

- Promuovere l'empowerment delle figure genitoriali, fin dal momento della diagnosi, perché possano effettuare scelte terapeutiche consapevoli.
- Sostenere i genitori nello sviluppo delle abilità necessarie a gestire la prassi ordinaria e straordinaria della vita quotidiana a casa, e nella progettazione di soluzioni via via più complesse e appropriate allo stato di salute del proprio bambino.
- Informare adeguatamente i genitori perché sappiano gestire l'indispensabile rapporto con gli operatori e i servizi del Sistema Sanitario Nazionale, i centri specialistici, le Istituzioni e gli Enti.
- Sostenere la salute il mentale, il benessere e la qualità di vita di tutta la famiglia.
- Formare i genitori a sostenere lo sviluppo neuropsichico del figlio e spostare l'attenzione dall'assistenza sanitaria del bambino alla sua persona.

Bambini e ragazzi

In accordo con l'età e le tappe evolutive raggiunte dal paziente, promuovere:

- La consapevolezza nei confronti della patologia, della prognosi e delle terapie a cui il paziente è sottoposto, ma anche dei propri punti di forza e debolezza.

- La possibilità di essere soggetto attivo e autonomo nei vari aspetti della vita quotidiana e nelle scelte che lo riguardano rispetto a terapie, interventi e utilizzo di ausili.
- Spazi di ascolto come supporto allo sviluppo emotivo e psicologico nelle diverse tappe del ciclo di vita; spazi di confronto insieme ad altri pazienti con esperienze analoghe alle proprie.
- Integrazione e inclusione all'interno dei contesti scolastici e sociali.
- Massima espressione delle potenzialità del soggetto, sostenendo tutti gli aspetti dello sviluppo che potrebbero essere inficiati dalla malattia attraverso programmi specifici e individualizzati.

Operatori e caregivers

- Fornire conoscenze specifiche sulla patologia garantendo una formazione ad ampio raggio teorica e pratica, in accordo con gli Standard di Cura e le linee guida più recenti.
- Condividere la valutazione del bambino, costruire ed integrare in équipe multidisciplinare gli obiettivi abilitativi e riabilitativi a lui rivolti.
- Stimolare l'utilizzo di un approccio rivolto alla persona intesa nella sua unicità e globalità fisica, cognitiva, sociale, affettiva ed emozionale.
- Discutere insieme punti di forza e debolezza, limiti e potenzialità del paziente e del contesto in cui vive, per poter strutturare un progetto individualizzato che lo coinvolga in modo attivo e non prestazionale.

2.3 Effetti del mutato scenario

Con l'avvento dei trial e successivamente delle terapie farmacologiche, dal 2015 anche la prospettiva terapeutica del SAPRE ha subito evoluzioni sia nella struttura dell'équipe, sia nella presa in carico, che è stata via via ampliata a nuovi obiettivi e tematiche. L'evidenza clinica ci dice che l'aspettativa di vita sta aumentando e, anche nelle forme più gravi, le esigenze della patologia stanno cambiando: le implicazioni motorie e sistemiche hanno un impatto sulla quotidianità del singolo e della sua famiglia diverso

dal passato e, ad oggi, il focus della presa in carico si è spostato sulla promozione di nuove competenze all'interno di un quadro patologico che mantiene le sue fragilità.

Il miglioramento clinico dovuto alla terapia farmacologica ha tuttavia un effetto ambivalente sui genitori del bambino SMA: l'aver spostato il focus sulla qualità di vita e non solo sull'assistenza da un lato garantisce al genitore una prospettiva di vita più vantaggiosa, dall'altro fa emergere sentimenti di speranza nei confronti di una guarigione che - al momento - risulta disattesa. Anche per questo motivo l'attenzione agli aspetti psicologici dei genitori e dell'intera famiglia risulta fondamentale nella presa in carico attuale; la possibilità, infatti, di rielaborare insieme ad esperti dubbi e incertezze provocate dalla prognosi incerta della patologia, permette di affrontare in modo migliore e più consapevole la quotidianità con il proprio bambino.

CAPITOLO III

LO STUDIO

3.1 Disegno di ricerca

Il SAPRE e la sua popolazione clinica, composta da genitori con figli affetti da SMA, sono la cornice entro la quale è stato realizzato questo progetto di tesi.

Lo studio adotta un approccio esplorativo che parte da una prima fase qualitativa, durante la quale sono state sistematizzate le informazioni cliniche relative ai pazienti affetti da Atrofia Muscolare Spinale in carico al Sapre tra il 2000 e il 2021; il fine è quello di informare adeguatamente la seconda fase quantitativa di analisi dei dati raccolti, con la quale si vuole far luce sui cambiamenti avvenuti in ambito clinico e assistenziale durante gli ultimi vent'anni.

Segue lo stesso procedimento la seconda parte dello studio, che consiste nella somministrazione di una batteria di questionari ad un gruppo ristretto di genitori, selezionato dalla popolazione iniziale, per poi eseguire un'analisi dei dati raccolti e porre l'attenzione sulle attuali criticità riguardanti i livelli di stress e *burden* dei genitori con figli affetti da SMA.

3.2 Obiettivi dello studio

L'analisi retrospettiva del dataset clinico ha come obiettivi osservare l'utenza del SAPRE negli ultimi 21 anni e valutare se ci sono stati cambiamenti evidenti nella sopravvivenza dei pazienti con SMA e nel livello di assistenza clinica, dal 2000 ad oggi.

In seconda battuta, l'analisi dei risultati ottenuti dalla batteria di questionari vuole valutare i livelli di *burden* e *coping* di un gruppo ristretto di genitori con figli sottoposti a terapia farmacologica e presa in carico multidisciplinare.

3.3 Ipotesi

La storia naturale dell'Atrofia Muscolare Spinale è in continua evoluzione: grazie alle terapie farmacologiche disponibili e alla presa in carico multidisciplinare, con focus sulle componenti riabilitative e abilitative, l'aspettativa di vita è cresciuta e il livello assistenziale risulta sempre meno invasivo rispetto al passato.

Ciononostante, l'attenzione agli aspetti psicologici ed emotivi del nucleo familiare è ancora ridotta: i caregiver primari, i siblings e gli stessi pazienti affetti da SMA vengono spesso lasciati soli nel far fronte alle difficoltà pratiche ed emotive della malattia, causando così un aumento dei livelli di stress e *burden* familiare.

All'epoca attuale, è necessario porre più attenzione a tali aspetti ed implementare la presa in carico anche dal punto di vista psicologico.

3.4 Il campione

Il campione di questo studio è costituito dall'utenza che ha avuto accesso al SAPRE dal 2000 al 2021. Il numero totale del campione è di 1084 pazienti affetti da SMA I, II e III, che sono stati presi in carico insieme con l'intero nucleo familiare.

Per la seconda fase dello studio sono stati reclutati 52 genitori di bambini affetti da SMA I e II, che hanno avuto accesso al SAPRE dal 2017 al 2021, ai quali è stata somministrata una batteria di questionari per indagare il livello di caregiver *burden*, qualità di vita e supporto sociale percepiti, strategie di coping e livelli di resilienza personali.

Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso al trattamento e all'utilizzo dei propri dati sensibili a scopo di ricerca.

3.5 Strumenti e metodi

3.5.1 Raccolta dati

I dati clinici dell'utenza, già raccolti dall'équipe del SAPRE in un database, sono stati ulteriormente sistematizzati per creare un dataset completo e procedere con l'osservazione e la descrizione dell'utenza.

Il dataset, denominato "Dataset Generale", creato per la prima fase dello studio conta 1084 valori e rileva le seguenti informazioni:

- numero paziente
- data di nascita
- data di morte (eventuale)
- tipologia di SMA (I, II, III)
- residenza
- paese di provenienza (se diverso dall'Italia)
- data di inizio residenza in Italia (se di origine straniera)
- tipologia di farmaco somministrato
- data di inizio terapia farmacologica (se in essere)
- tipologia di supporto ventilatorio (se in essere)
- tipologia di supporto all'alimentazione (se in essere)

Il dataset sistematizzato per la seconda fase di studio, denominato "Dataset Ridotto", conta 52 valori già contenuti nel Dataset Generale, ma rileva in aggiunta le seguenti informazioni:

- data di nascita, titolo di studio, professione attuale e patologie pregresse della madre
- data di nascita, titolo di studio, professione attuale e patologie pregresse del padre
- vincolo tra i genitori (conviventi, coniugati, separati, divorziati, single, vedovo/a)

- lingue parlate (L1, L2)
- numero di figli prima e dopo la nascita del figlio affetto da SMA

3.5.2 Questionari clinici

Come discusso nel capitolo II, il caregiver va incontro ogni giorno a stressor di tipo fisico, psicologico e sociale, che influenzano in modo negativo la qualità di vita (Fianco et al., 2015).

Nella seconda fase dello studio ai partecipanti è stata somministrata una batteria di questionari self-report per valutare sei diverse dimensioni riguardanti il carico assistenziale, lo stato di benessere e le strategie di adattamento nel caregiver.

WHOQOL-Breve

Il *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL) è uno strumento sviluppato negli anni '90 dalla Divisione di Salute Mentale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), con l'obiettivo di indagare la *Quality of Life* (QOL) e la percezione soggettiva che il soggetto compilante ha di quest'ultima. La prima versione di questo strumento comprendeva 100 items (WHOQOL-100) raggruppati in 24 sezioni, a loro volta suddivise in quattro aree: area fisica, area psicologica, area dei rapporti sociali, area dell'ambiente.

Nel 1998 ne è stata validata una forma breve, la WHOQOL-Brief, selezionando da ciascuna delle 24 sezioni del WHOQOL-100 l'item più aderente alla definizione della sezione stessa e che mostrava la correlazione più forte con il punteggio totale; sono stati poi aggiunti due item che misurano la QOL e la salute complessiva.

Per questo studio ho utilizzato la versione italiana WHOQOL-Breve, la cui validazione è stata curata dal Centro Italiano Collaborativo che aderisce al Progetto Internazionale WHOQOL, del quale fanno parte i centri di Modena, Padova e Bologna (De Girolamo et al., 2000).

Si tratta di un questionario autocompilato di 26 items, ai quali il soggetto deve rispondere scegliendo un punteggio da 1 (*per niente*) a 5 (*completamente*), riferendosi agli ultimi 15 giorni della sua vita. Gli item 3, 4 e 26 vengono punteggiati per converso da 5 a 1. Il punteggio massimo ottenibile è di 130.

In letteratura è possibile trovare diversi studi che utilizzano tale strumento per valutare la QOL nei caregiver di pazienti affetti da patologie acute, croniche e degenerative. In particolare, uno studio condotto dal Centro di Cure palliative pediatriche dell'*Uz Children's Hospital* di Smirne (Turchia) (Harputluoğlu, Alkan Özdemir, Yılmaz & Çelik, 2021) ha utilizzato il WHOQOL-Brief h(TR) su un gruppo di genitori considerati caregiver primari del loro bambino, con l'intento di valutare la qualità della vita e trovare modalità utili a migliorarla.

PSI-SF

Il *Parenting Stress Index* (PSI) è uno strumento pubblicato per la prima volta nel 1983 da Abidin, con l'obiettivo di definire la specificità dello stress nella figura genitoriale e all'interno della diade genitore-bambino. Il questionario nella sua forma estesa prevede 120 item. È composto da due domini, *Dominio del bambino* e *Dominio del genitore*, che insieme formano la scala *Stress totale*. A seguito di numerose analisi fattoriali per verificare che fosse possibile snellire la forma madre, nel 1990 Castaldi introduce il *Parenting Stress Index - Short Form*: una forma breve dello PSI, costituita da 36 item con risposte da 5 (*FA - fortemente d'accordo*) a 1 (*FD - fortemente in disaccordo*). La terza edizione del PSI, utilizzata per questo studio, viene pubblicata nel 1995.

I 36 item sono suddivisi in tre sottoscale: *Distress Genitoriale* (*PD - Parental Distress*), item 1-12, definisce il livello di difficoltà e di stress che il soggetto compilante sta sperimentando nel suo specifico ruolo genitoriale a causa di fattori personali; *Interazione disfunzionale genitore-bambino* (*P-CDI - Parent-Child Dysfunctional Interaction*), item 12-24, analizza la percezione della relazione con il figlio espressa dal genitore; *Bambino difficile* (*DC - Difficult Child*), item 25-36, analizza alcune caratteristiche fondamentali del comportamento del bambino. All'interno dei 36 item

sono state individuate sette risposte difensive (DIF) (item 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11), la cui somma valuta l'assetto difensivo del genitore e la sua tendenza a rispondere con distorsioni, che lo inducono a presentarsi all'esaminatore in modo molto favorevole e a minimizzare qualsiasi segno di problema o stress nella relazione con il figlio.

La somma delle diverse aree - PD, P-CDI, DC, DIF - permette di calcolare lo stress totale, che viene interpretato come un indice del livello di stress generale sperimentato nell'ambito del ruolo di genitore.

Se il profilo del soggetto compilante rientra tra il 15° e l'80° percentile la situazione può dirsi nella norma: punteggi uguali o superiori all'85° percentile sono indicatori di necessità di intervento e supporto. È inoltre possibile valutare la situazione nelle singole sottoscale per indirizzare e modulare presa in carico e trattamento (Abidin, 1995).

CBI

Il *Caregiver Burden Inventory* (CBI) è uno strumento multidimensionale che misura l'impatto del carico assistenziale (*burden*) sul caregiver. Il CBI ha come base di partenza il progetto di tesi mai pubblicato di Carol Guest (1986), che indagava le dimensioni del *burden* nei caregiver di pazienti con sindrome di Alzheimer. Partendo da ciò, è stato possibile creare uno strumento innovativo che prende in considerazione cinque differenti aree: *Time dependence* (item 1-5), in riferimento alla quantità di tempo che il caregiver deve dedicare al proprio assistito; *Developmental Burden* (item 6-10), concerne la percezione del caregiver di sentirsi "tagliato fuori" rispetto alle aspettative e possibilità dei propri coetanei; *Physical Burden* (item 11-14), per quanto riguarda la sensazione di fatica cronica e i problemi fisici secondari all'assistenza; *Social Burden* (item 15-19), si attiene alla presenza di conflitto tra il proprio carico di assistenza e gli altri elementi della vita del caregiver; *Emotional Burden* (item 20-24), riguardo i possibili vissuti negativi provati dal caregiver nei confronti della persona di cui si prende cura. Ogni item prevede una risposta da punteggiare tra 0 (*per nulla*) e 4 (*molto*).

È possibile utilizzare due metodi di scoring: un primo metodo in cui si calcolano i punteggi totali ottenuti in ognuna delle quattro dimensioni, moltiplicando per 1.25 il

punteggio ottenuto nella dimensione *Physical Burden* e ovviare così al fatto che contiene un item in meno delle altre dimensioni; nel secondo invece si procede a calcolare direttamente il punteggio globale, che varia da 0 a 96, sommando i punteggi ottenuti nei 24 item. Nel primo caso si ottiene un quadro dettagliato di quali siano le dimensioni più a rischio per il soggetto ed è possibile strutturare una presa in carico e un supporto *ad hoc* per il caregiver. Nel caso del punteggio generale, invece, viene concesso uno sguardo su quello che è il rischio globale di burnout per il caregiver: generalmente un punteggio globale tra 0 e 24 viene considerato a basso rischio burnout, tra 25 e 36 a rischio moderato, sopra il 36 come un alto rischio burnout (Novak & Guest, 1989).

Per questo studio ho scelto di utilizzare il secondo metodo di scoring, per avere un punteggio globale che mi desse un rimando sulla situazione di burnout del caregiver e che fosse facilmente comparabile ai punteggi degli altri questionari somministrati.

Il *Caregiver Burden Inventory* è stato utilizzato proprio nei caregiver di pazienti affetti da patologie neuromuscolari, nel già menzionato studio di Fianco et al. del 2015.

MSPSS

La *Multidimensional Scale of Perceived Social Support* è uno strumento self-report che misura il sostegno sociale percepito in tre aree specifiche: famiglia, amici, altre persone di rilievo. Creata e validata da Zimet, Dahlem, Zimet & Farley (1988), nasce in aggiunta alle scale di misurazione del supporto sociale già presenti, a seguito del sempre maggiore interesse nel ruolo del supporto sociale come risorsa di coping.

Nella sua versione finale la scala presenta 12 items suddivisi in tre gruppi, che si riferiscono alle tre risorse di supporto: famiglia (FAM), amici (AM) e persone particolari (PP). Ogni gruppo prevede 4 items, punteggiati su una scala da 1 (*completamente in disaccordo*) a 7 (*completamente d'accordo*).

Il punteggio varia da 12 a 84 e può essere suddiviso nei tre diversi gruppi o interpretato globalmente. Un punteggio totale tra 12 e 35 dimostra un basso livello di sostegno sociale percepito; un punteggio tra 36 e 60, un medio livello percepito; un punteggio tra

61 e 84, un alto livello percepito. Anche in questo ho stabilito di utilizzare il punteggio globale nello scoring, per le motivazioni già menzionate.

RS-14

La *Resilience Scale* (RS) è uno strumento di misura della resilienza pubblicato per la prima volta nel 1993 da Wagnild e Young e rimane, ad oggi, una delle scale più accurate per misurare la resilienza in modo unitario. Una review di Wagnild (2009) sugli studi che l'hanno utilizzata ha dimostrato come sia applicabile a gruppi di età e origine differenti.

Per questo studio ho scelto di utilizzare la forma breve RS-14, utilizzata nella sua versione italiana in un recentissimo studio sugli adulti di Cuoco et al. (2022). È costituita da 14 item, ognuno dei quali richiede un punteggio su scala Likert da 1 (*fortemente in disaccordo*) a 7 (*fortemente d'accordo*); il punteggio massimo ottenibile è di 98. Se nello scoring si ottiene un punteggio inferiore a 56 ciò è indicativo di scarse capacità di resilienza.

COPE-NVI

Il *Coping Orientation to Problem Experienced* è un questionario self-report ideato da Carver, Scheier & Weintraub (1989), per rilevare le diverse modalità di coping. Nella sua versione finale il questionario prevede 60 item, che richiedono al soggetto di valutare con che frequenza il soggetto mette in atto una determinata strategia di coping nelle situazioni stressanti e difficili.

La prima versione italiana del COPE, pubblicata nel 1997, presentava limiti e lacune; per questo motivo Sica et al. (2008) hanno effettuato una revisione di quest'ultima e pubblicato la Nuova Versione Italiana del COPE (COPE-NVI), che ho scelto di utilizzare per questo studio. All'interno di questa nuova versione sono state individuate cinque dimensioni, nelle quali vengono suddivisi i 60 item rimasti invariati: *Sostegno sociale* - SS (ricerca di comprensione, appoggio e sfogo emotivo), *Strategie di*

evitamento - SE (utilizzo di negazione, atteggiamento evitante e di distacco, utilizzo di sostanze), *Attitudine positiva* - AP (atteggiamento di accettazione e reinterpretazione positiva degli eventi), *Orientamento al problema* - OP (utilizzo di strategie di pianificazione proattive), *Orientamento trascendente* - OT (riferimento alla religione e assenza di umorismo). Anche in questa versione la richiesta al compilante è quella di valutare che cosa generalmente fa e sente durante eventi o situazioni stressanti, punteggiando la frequenza di tali azioni e sensazioni su una scala da 1 (*di solito non lo faccio*) a 4 (*lo faccio quasi sempre*), ad eccezione degli item 8, 20, 36 e 50 per i quali il punteggio è ribaltato. Lo scoring riguarda le singole dimensioni. Gli item riferiti alle SE sono maggiormente correlati con il disagio emotivo, AP e OP sono associabili a maggiore benessere globale, mentre SS e OT non correlano con il benessere psicologico.

In questo caso, la scelta ricade su uno strumento il cui scoring è frammentato per poter avere un quadro più chiaro di quali sono i punti di forza e debolezza del campione e poter strutturare, in futuro, nuovi progetti e modalità di presa in carico.

CAPITOLO IV

ANALISI DEI RISULTATI

4.1 Descrizione della popolazione afferente al servizio

Di seguito verranno riportati i risultati ottenuti dall'osservazione dei dati clinici dei pazienti presi in carico dal SAPRE tra il 2000 e il 2021, raccolti nel Dataset Generale.

Partendo dal numero totale dei pazienti (1084) si è osservato che il numero degli affetti da SMA I equivale al 62,4% (675), gli affetti da SMA II equivalgono al 33,1% (358) e gli affetti da SMA III al 4,5% (49) (grafico 1).

Di questi, i pazienti attualmente in vita sono il 74% (805) (grafico 2).

Tra i deceduti la percentuale di SMA I è del 98,2% (277), quella degli SMA II del 1,8%.

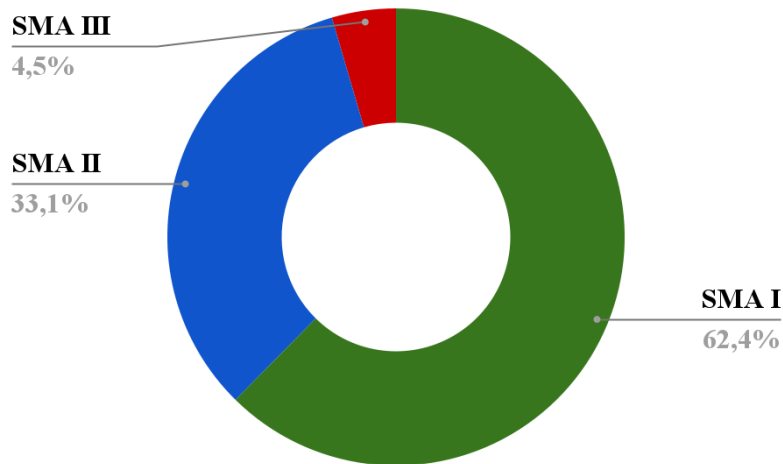


grafico 1 - suddivisione per tipologia di SMA nella popolazione clinica 2000-2021.

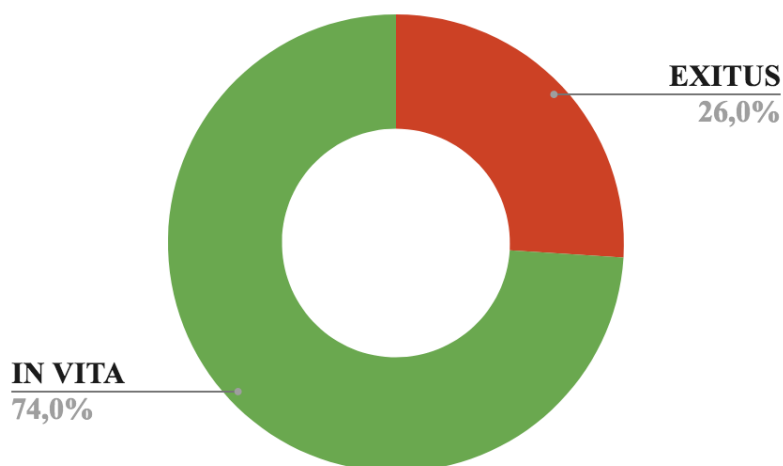


grafico 2 - confronto tra pazienti ancora in vita e deceduti nella popolazione clinica 2000-2021.

Data l'ipotesi dello studio, per agevolare la comprensione e la successiva interpretazione dei dati, la popolazione globale è stata suddivisa tra pazienti presi in carico tra il 2000 e il 2014 (447 - 41,2%) e pazienti presi in carico dal 2015 al 2017 (637 - 58,8%).

È visibile un discreto incremento delle prese in carico per il periodo 2015-2021 (grafico 3).

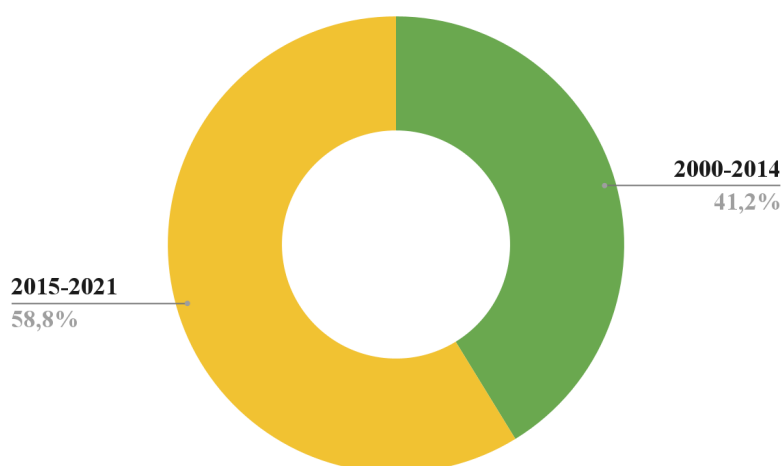


grafico 3 - numerosità della presa in carico per il periodo 2000-2014 e il periodo 2015-2021.

Sono stati successivamente individuati tre fattori sulla base dei quali confrontare i dati dei due gruppi di pazienti ottenuti: sopravvivenza del paziente, trattamento dei sintomi (inteso come supporto ventilatorio tramite NIV o TV, utilizzo di SNG o intervento PEG), provenienza del nucleo familiare.

Sopravvivenza del paziente

La fetta di popolazione presa in carico tra il 2000 e il 2014 presenta il 48,2% (216) di decessi; l'età media di sopravvivenza calcolata è di 7 mesi. La popolazione presa in carico tra il 2015 e il 2021 presenta il 10,4% (66) di decessi, con età media di sopravvivenza di 8 mesi (grafico 4).

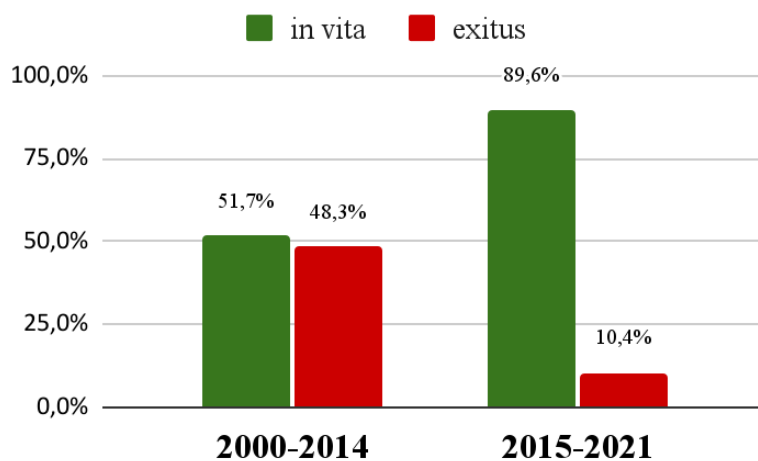


grafico 4 - confronto tra pazienti in vita e deceduti nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

In entrambe le popolazioni la percentuale maggiore di decessi corrisponde a pazienti affetti da SMA I: per la popolazione 2000-2014 corrisponde al 98,6% (213) del totale di decessi a fronte del 1,4% (3) di SMA II; per la popolazione 2015-2021 corrisponde al 96,9% (64) del totale a fronte del 3,1% (2) di SMA II.

Trattamento dei sintomi

Per la popolazione 2000-2014 la porzione di pazienti supportati meccanicamente nelle funzioni respiratoria e nutritiva (in treatment) equivale al 88,6% (396) del totale; la popolazione 2015-2021 presenta una percentuale di 50,7% (323) (grafico 5).

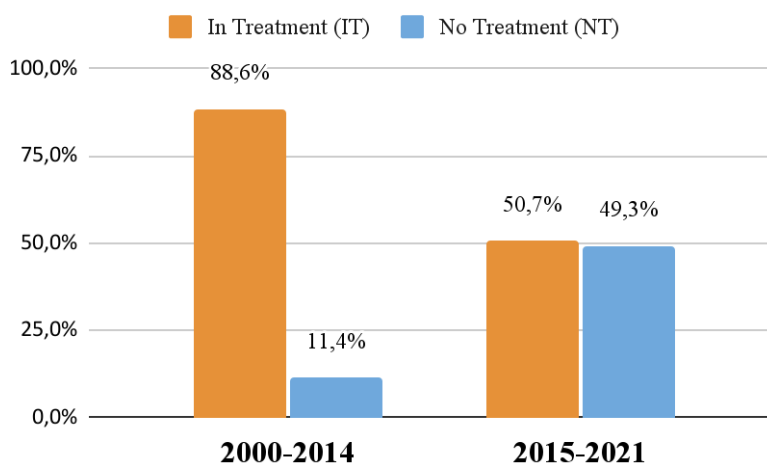


grafico 5 - confronto tra pazienti trattati meccanicamente e non trattati nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

Tra i pazienti trattati nella popolazione 2000-2014, la percentuale maggiore è quella dei pazienti affetti da SMA I, che equivale al 77,8% (308) a fronte del 22,2% (88) di SMA II.

Nella popolazione 2015-2021 la percentuale di SMA I trattati è del 86,1% (278), quella degli SMA II è del 13,3% (68), quella degli SMA III dello 0,6% (2).

Tra i pazienti non trattati nella popolazione 2000-2014, le percentuali maggiori equivalgono al gruppo di pazienti SMA II con il 66,7% (34) e SMA III con il 29,4% (15), a fronte del 3,9% (2) degli SMA I.

Nella popolazione 2015-2021 i pazienti SMA I non trattati equivalgono al 22,7% (87), quelli SMA II al 62,1% (195) e gli SMA III al 10,2% (32) (grafico 6).

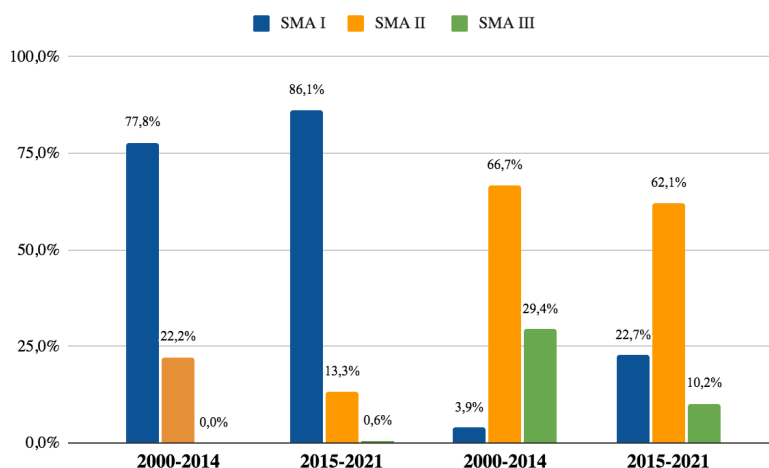


grafico 6 - confronto tra pazienti trattati e non trattati e relativa tipologia di SMA nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

Il grafico 7 mostra un'alta percentuale di decessi (68,5%) nei bambini SMA I trattati (IT) per la popolazione 2000-2014, mentre si abbassa notevolmente (16,6%) per la popolazione 2015-2021.

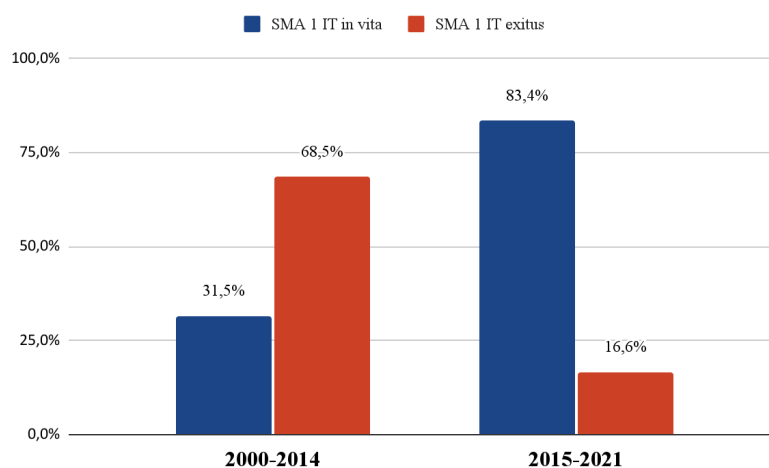


grafico 7 - confronto tra decessi nelle SMA I IT nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

Per quanto riguarda invece i bambini SMA I non trattati (NT), il grafico 8 mostra come il 100% (2) dei pazienti NT tra il 2000 e il 2014 siano deceduti, mentre per il periodo 2015-2021 equivale al 20,7% (18) del totale (87).

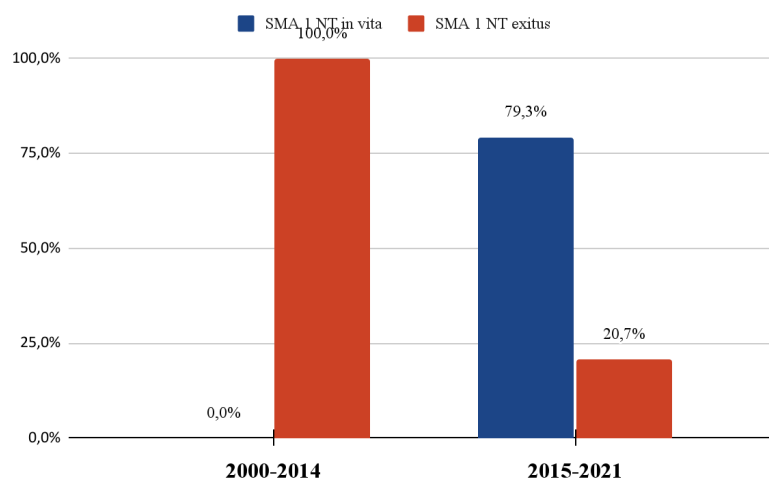


grafico 8 - confronto tra decessi nelle SMA I NT nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

Provenienza del nucleo familiare

Nel periodo dal 2000 al 2014 il Sapre ha preso in carico 34 famiglie di origine europea o extra europea, equivalenti al 7,6% del totale (447). Nel periodo successivo, tra il 2015 e il 2021, la percentuale di famiglie straniere in carico al servizio è salita al 76,5% (487) (grafico 9).

Delle famiglie straniere in carico tra il 2000 e il 2014, 19 (55,9%) erano già residenti in Italia prima di ricevere la diagnosi di SMA, 5 (14,7%) sono state visitate all'estero durante le trasferte pro bono del personale SAPRE e 10 (29,4%) hanno deciso di intraprendere un viaggio per recarsi al SAPRE, con l'obiettivo di ricevere una formazione adeguata alla gestione della patologia perché non soddisfacente quella offerta dal loro Paese d'origine.

Dal 2015 al 2021, la percentuale delle famiglie straniere prese in carico è del 76,5% (487) del totale dei pazienti giunti al servizio. Di queste, il 66,3% (323) sono state visitate all'estero e mantengono la loro presa in carico da remoto.

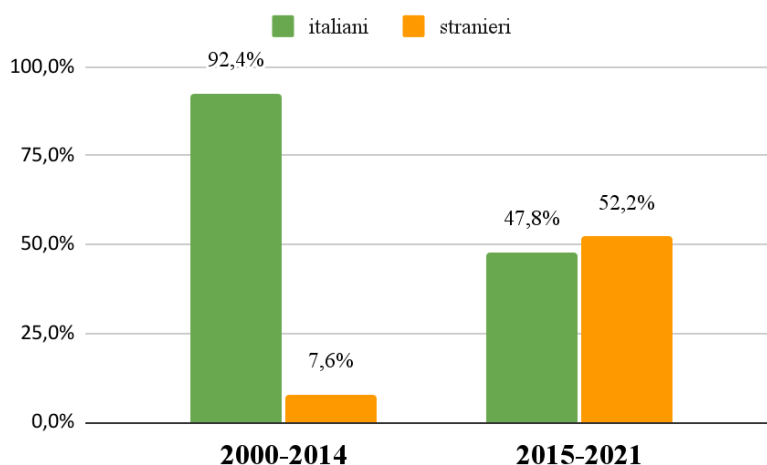


grafico 9 - confronto sull'afferenza di famiglie straniere al servizio nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

Delle 164 famiglie di origine europea ed extraeuropea prese in carico al SAPRE, il 9,8% (16) era già residente in Italia prima di ricevere la diagnosi di SMA; il 32,9% (54) si è recato al Sapre una sola volta per ricevere una formazione utile alla gestione della patologia; il 57,3% (94) ha deciso di trasferirsi temporaneamente in Italia. Delle 94 famiglie trasferitesi in Italia, il 59,6% (56) ha deciso di mantenere la residenza e trasferirsi in Italia in pianta stabile.

L'origine delle famiglie afferenti al servizio è eterogenea: Albania, Argentina, Bangladesh, Belgio, Bielorussia, Brasile, Bulgaria, Cina, Croazia, Ecuador, Egitto, Emirati Arabi Uniti, Filippine, Francia, Georgia, Germania, Inghilterra, Iran, Kazakistan, Kosovo, Lituania, Macedonia, Mali, Marocco, Moldavia, Montenegro, Olanda, Pakistan, Polonia, Repubblica Ceca, Romania, Russia, Senegal, Serbia, Slovacchia, Spagna, Sri Lanka, Svizzera, Ucraina, Ungheria, USA, Vietnam; si osservano percentuali marcate per i paesi dell'Est Europa (grafico 10).

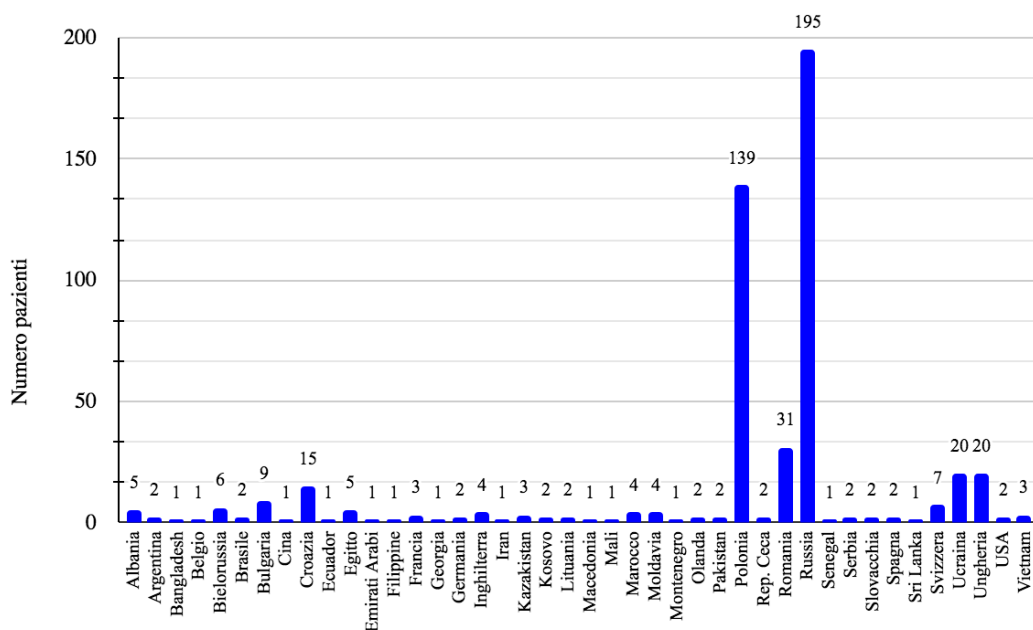


grafico 10 - provenienza e numerosità delle famiglie straniere afferenti al servizio.

Il grafico 11 riassume i dati raccolti per i tre fattori summenzionati: la percentuale di decessi si è ridotta del 37,9% tra la popolazione 2000-2014 e la popolazione 2015-2021; la percentuale di pazienti non supportati meccanicamente è cresciuta 37,9%; la presa in carico di famiglie straniere da parte del servizio ha subito un incremento del 44,6%.

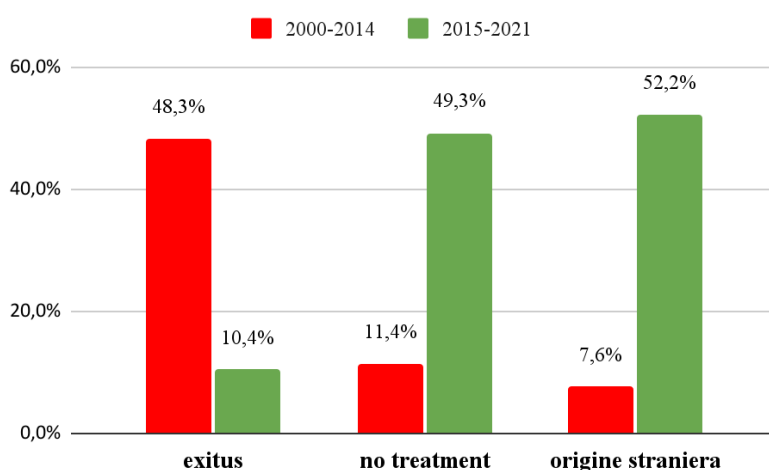


grafico 11 - confronto tra i tre fattori descrittivi nelle popolazioni 2000-2014 e 2015-2021.

4.2 Analisi delle dimensioni psicologiche della genitorialità in persone con figli affetti da SMA

Di seguito verranno riportati i risultati ottenuti dall'osservazione e dall'analisi dei dati clinici raccolti nel Dataset Ridotto, in merito alle dimensioni psicologiche della genitorialità in persone con figli affetti da SMA.

La figura 2 riporta una tabella descrittiva della popolazione selezionata per lo studio e ne riporta caratteristiche e indici statistici: media (M) e deviazione standard (DS) per età di madre, padre e figlio affetto da SMA; numerosità (N) e relativa percentuale per titolo di studio di entrambi i genitori, provenienza del nucleo familiare, tipologia di SMA nel figlio affetto e presenza di siblings sani precedenti o susseguenti la diagnosi di SMA.

La popolazione risulta mediamente omogenea: mostra per la maggior parte coppie coniugate e in convivenza stabile, con livelli di preparazione accademica non inferiori alla scuola dell'obbligo; la maggioranza ha origine italiana e una diagnosi di SMA I per il proprio figlio. Meno della metà della popolazione generale riporta la presenza di siblings all'interno del nucleo familiare.

	M (DS)	% (N)
ETA'		
età madre	36,45 (5,72)	
età padre	39,69 (5,41)	
TITOLO DI STUDIO		
scuola secondaria 2° grado		36,53% (19)
laurea 1° livello		19,23% (10)
laurea 2° livello		32,69% (17)
diploma specializzazione		7,69% (4)
PhD		3,84% (2)
VINCOLO TRA GENITORI		
conviventi		25% (13)
coniugati		71,15% (37)
divorziati		3,84% (2)
PROVENIENZA		
italiani		65,39% (34)
stranieri		34,61% (18)
ETA' FIGLIO SMA		
	4,43 (2,48)	
TIPO DI SMA		
SMA I		73,08% (38)
SMA II		26,92% (14)
SIBLINGS		
pre-SMA		32,69% (17)
post-SMA		21,15% (11)

Fig. 2 - tabella descrittiva della popolazione Dataset Ridotto.

A seguito dell'osservazione descrittiva della popolazione, sono stati analizzati i risultati dei questionari somministrati con lo scopo di valutare le dimensioni psicologiche legate al parenting. La figura 3 riassume i punteggi ottenuti in ciascun questionario della batteria somministrata; per ognuno di essi è indicato il punteggio medio (M), la deviazione standard (DS), il punteggio minimo (MIN) e massimo (MAX) registrati, la numerosità per coloro i quali hanno superato il cut off di riferimento.

	M (DS)	MIN	MAX	CUT OFF (%)
WHOQOL	81,69 (12,16)	54	103	
PSI -SF	17,58 (8,38)	47	119	11 (21,15%)
RS-14	74,56 (12,60)	41	97	5 (9,61%)
CBI	35,56 (15,35)	11	75	23 (44,23%)
MSPSS	61,88 (13,93)	23	81	4 (7,69%)
COPE-NVI SS	26,17 (6,28)	16	41	
COPE-NVI SE	22,77 (5,43)	17	46	
COPE-NVI AP	33,29 (5,11)	22	46	
COPE-NVI OP	31,98 (4,47)	22	45	
COPE-NVI OT	21,38 (4,47)	14	28	

Fig. 3 - tabella descrittiva delle variabili psicologiche legate al parenting.

Cut off PSI-SF: punteggio globale > 85° percentile, necessità di supporto psicologico

Cut off RS-14: punteggio < 56, scarse capacità di resilienza

Cut off CBI: punteggio > 36, alto rischio burn out

Cut off MSPSS: punteggio compreso tra 12 e 35, basso livello di supporto sociale percepito.

La percentuale di partecipanti che supera il cut off per il questionario PSI-SF, riguardante lo stress dovuto all'esperienza genitoriale, è piuttosto bassa; tuttavia, sebbene sul costrutto generale non siano osservabili alti livelli di stress, nello specifico si può osservare che la dimensione interna *Parental Distress* (PD) presenta una percentuale di cut off del 42,3% (22). La dimensione riguardante i livelli di *burden* legati alla condizione di caregiving (CBI) presenta la percentuale di cut off maggiore, con quasi la metà dei partecipanti (=23) che presenta un alto rischio di burn out; osservando la fascia intermedia dei risultati del questionario CBI si nota che il 32,7% (17) dei partecipanti mostra un rischio moderato di burn out in fascia moderata.

Per quanto riguarda invece i questionari riguardanti le strategie e gli strumenti di coping dei genitori i risultati ottenuti sono positivi. Il questionario WHO-QOL presenta una media dei punteggi ottenuti che equivale al 62,8% del punteggio massimo accumulabile (130). I questionari RS-14 e MSPSS rivelano percentuali di cut off molto basse. Le medie dei punteggi di dimensione per il questionario COPE-NVI non differiscono significativamente dalle medie della popolazione generale in letteratura (Sica et al., 2008); le dimensioni Attitudine positiva (AP) e Orientamento al problema (OP) presentano un punteggio medio (33,29 - 31,98) prossimo al punteggio massimo ottenibile (48), mentre la dimensione Strategie di evitamento (SE) mostra un punteggio medio (22,77) distante dal punteggio massimo ottenibile (64).

Successivamente, attraverso l'analisi dei X (*chi*) quadrati e il t-test, si è indagato se le variabili psicologiche genitoriali fossero significativamente diverse in base a determinate caratteristiche della popolazione. Le caratteristiche selezionate per discriminare i gruppi sono la tipologia di SMA del figlio affetto (SMA I vs SMA II) e la presenza o meno di supporto meccanico (SM), definito come “supporto meccanico di tipo 1” (SM 1) se utilizzato come preventivo e riabilitativo e come “supporto meccanico di tipo 2” (SM 2) se invasivo e mirato al sostegno delle funzioni vitali.

La figura 4 descrive i risultati ottenuti dai confronti illustrati pocanzi, avvenuti sulla base dei X quadrati per i questionari PSI-SF e CBI e sulla base delle medie per WHOQOL, RS-14, MSPSS e per le cinque dimensioni del COPE-NVI. I valori di *p value* rilevati indicano come questi non sono mai significativi per le caratteristiche individuate: l'esperienza genitoriale non differisce in termini di stress in base al tipo di SMA di cui il figlio è affetto, né in base alla tipologia di supporto meccanico.

	χ^2	<i>t</i>	<i>p</i>
WHOQOL			
SMA	21,08		
SMA I vs SMA II		0,97	0,34
SM	42,7		
SM 1 vs SM 2		0,06	0,94
PSI-SF			
SMA	0,16		
SMA I vs SMA II		1,19	0,24
SM	5,08		
SM 1 vs SM 2		-0,73	0,47
RS-14			
SMA	0,02		
SMA I vs SMA II		0,51	0,61
SM	1,34		
SM 1 vs SM 2		0,44	0,66
CBI			
SMA	2,83		
SMA I vs SMA II		-0,26	0,79
SM	4,43		
SM 1 vs SM 2		-0,45	0,65
MSPSS			
SMA	2,50		
SMA I vs SMA II		1,08	0,28
SM	2,63		
SM 1 vs SM 2		-0,59	0,55
COPE-NVI SS			
SMA	25,73		
SMA I vs SMA II		-0,13	0,88
SM	61,90		
SM 1 vs SM 2		1,34	0,19
COPE-NVI SE			
SMA	13,94		
SMA I vs SMA II		0,82	0,41
SM	33,08		

SM 1 vs SM 2		-0,40	0,69
COPE-NVI AP			
SMA	15,15		
SMA I vs SMA II		-1,17	0,25
SM	39,35		
SM 1 vs SM 2		1,07	0,29
COPE-NVI OP			
SMA	27,72		
SMA I vs SMA II		-1,68	0,10
SM	42,93		
SM 1 vs SM 2		1,35	0,18
COPE-NVI OT			
SMA	14,92		
SMA I vs SMA II		1,5	0,14
SM	37,25		
SM 1 vs SM 2		-0,31	0,75

Fig. 4 - tabella descrittiva delle analisi di X quadrato e dei t-test sulle dimensioni psicologiche tra due gruppi discriminati per tipologia di SMA e tipologia di SM.

Si è poi indagato, in via esplorativa e sulla base dell'esperienza clinica, se il vissuto genitoriale fosse diverso rispetto ad altre variabili legate alle caratteristiche della popolazione selezionata, tra cui la provenienza del nucleo familiare e la presenza o meno di siblings per il figlio affetto da SMA.

Per quanto riguarda la provenienza del nucleo familiare i risultati non dimostrano differenze significative per il questionario WHO-QOL (t-test = 1,45; *p value* = 0,15), il PSI-SF (t-test = 1; *p value* = 0,31), la RS-14 (t-test = -0,37; *p value* = 0,71), il CBI (t-test = -0,28; *p value* = 0,77), la MSPSS (t-test = 0,15; *p value* = 0,87), la dimensione COPE SS del COPE-NVI (t-test = 1,13; *p value* = 0,26), la dimensione COPE SE del COPE-NVI (t-test = -0,16; *p value* = 0,87), la dimensione COPE AP del COPE-NVI (t-test = -0,55; *p value* = 0,57), la dimensione COPE OP del COPE-NVI (t-test = -0,08; *p value* = 0,92), la dimensione COPE OT del COPE-NVI (t-test = 0,58; *p value* = 0,56).

L'analisi tra i gruppi con presenza o meno di siblings nel nucleo familiare non ha riportato differenze significative per il questionario WHO-QOL (t-test = 0,45; *p value* =

0,65), la RS-14 (t-test = 0,84 ; *p value* = 0,40), il CBI (t-test = 0,20; *p value* = 0,84), la MSPSS (t-test = -0,64; *p value* = 0,52), la dimensione COPE SS del COPE-NVI (t-test = -1,62 ; *p value* = 0,11), la dimensione COPE SE del COPE-NVI (t-test = 0,07; *p value* = 0,63), la dimensione COPE AP del COPE-NVI (t-test = 0,31; *p value* = 0,75), la dimensione COPE OP del COPE-NVI (t-test = -0,06; *p value* = 0,94), la dimensione COPE OT del COPE-NVI (t-test = 0,81; *p value* = 0,42). Diversamente, i dati derivanti dal questionario PSI-SF rispetto alla caratteristica già menzionata risultano significativi (t-test = 2,52; *p value* = 0,01); il punteggio medio del PSI-SF è significativamente più alto nelle famiglie con figlio unico affetto da SMA (media = 20.17) rispetto a quelle con presenza di siblings sani (media = 14.54).

CAPITOLO V

DISCUSSIONE

Il primo obiettivo di questo studio riguarda la qualità di vita del bambino affetto da SMA e dell'intero nucleo familiare: si è ipotizzato che grazie alle terapie farmacologiche divenute disponibili negli ultimi sette anni e grazie alla presa in carico multidisciplinare con focus sulle componenti riabilitative e abilitative delineate dagli Standard di Cura internazionali, l'aspettativa di vita sia cresciuta e il livello assistenziale risulti sempre meno invasivo rispetto al passato. I risultati ottenuti dall'osservazione della popolazione generale afferente al servizio SAPRE dal 2000 al 2021 confermano quanto ipotizzato.

Al momento della presa in carico e durante tutto il percorso di vita del proprio bambino, i genitori si trovano a compiere scelte insieme con il personale sanitario riguardo il grado di assistenza da fornire; le strade percorribili sono diverse: nelle forme più gravi della patologia le funzioni vitali sono deficitarie e la scelta può ricadere sul seguire la storia naturale della malattia, evitando di supportare il bambino con mezzi e interventi considerati invasivi e accompagnarlo così alla morte con il sostegno delle cure palliative per il fine vita; diversamente, è possibile prevedere l'utilizzo di ventilazione non invasiva in maschera (NIV) per coloro che necessitano di parziale sostegno respiratorio durante l'arco delle 24 ore; nel momento in cui il paziente necessita di supporto ventilatorio continuo o a seguito di un episodio di arresto respiratorio, si valuta l'intervento di tracheostomia (TV) per una ventilazione costante senza l'utilizzo della maschera oronasale. È possibile utilizzare la NIV anche come training respiratorio fisioterapico nei soggetti con funzione respiratoria non deficitaria. (Bach et al., 2009; Gregoretto et al., 2013). Nei casi in cui il paziente necessita di supporto anche alla funzione nutritiva, si rende necessaria la nutrizione tramite sondino naso-gastrico (SNG) e successivamente l'intervento di posizionamento della PEG (Arnold et al., 2015). I dati analizzati dimostrano come per il periodo 2000-2014, prima dell'avvento dei trial farmacologici, la percentuale di bambini supportati meccanicamente fosse molto elevata, soprattutto nella forma più grave della patologia; questo non preveniva la morte del paziente, bensì la ritardava di qualche tempo, come desumibile dall'età media dei

decessi e dalla loro elevata percentuale. Dal 2015 in poi l'età media dei decessi non si è discostata di molto da quella iniziale; tuttavia, la loro percentuale è discretamente ridotta soprattutto nei casi di SMA I. Lo stesso decremento si osserva dal punto di vista del supporto necessario alla sopravvivenza. Le nuove terapie farmacologiche hanno fatto sì che a parità di diagnosi genetica le condizioni cliniche osservate risultino migliorate in termini di outcome motori e funzionali (Friedman et al., 2015; Nicolau et al., 2021). La percentuale di pazienti che necessita di sostegno alle funzioni vitali si è alquanto ridotta e l'esperienza clinica dimostra che in molti casi la finalità per la quale se ne fa uso si è modificata nel tempo: mentre in passato l'obiettivo primario era l'evitamento della morte precoce, oggi è la prevenzione del peggioramento della condizione clinica a favore di un incremento delle abilità motorie, delle autonomie personali e sociali e - in conseguenza - della qualità di vita.

Dallo studio è emerso inoltre che il numero degli accessi al Sapre ha subito un visibile incremento per il periodo 2015-2021, con una maggioranza di prese in carico di famiglie di origine europea ed extraeuropea. Tuttavia, i numeri sono in parte condizionati dalle numerose prese in carico pro bono che il personale Sapre ha effettuato sul territorio extra nazionale. I cambiamenti avvenuti nel panorama scientifico internazionale nell'ultima decade hanno inciso anche sulla sopravvivenza e le caratteristiche della patologia dei pazienti extraeuropei, i quali prima di ciò andavano incontro per la maggior parte alla morte e molto spesso esperivano una presa in carico lacunosa e non inclusiva. Il Sapre, tra il 2014 e il 2019 ha effettuato numerose trasferte in paesi dell'Est Europa con lo scopo di formare genitori, familiari e operatori sanitari alla gestione autonoma e consapevole della SMA secondo l'approccio *family-centered*, incrementando così anche il livello di qualità della vita di ogni membro della famiglia e l'efficienza della presa in carico da parte dell'équipe sanitaria. I genitori formati su territorio extranazionale continuano a mantenere la presa in carico al bisogno da remoto; per questo motivo, la percentuale di pazienti osservata per il secondo periodo è molto più alta. Ciononostante, escludendo i pazienti visitati all'estero, i dati riportano un incremento degli accessi per il periodo 2015-2021, con numeri leggermente più alti per i pazienti di origine straniera. Coloro i quali hanno intrapreso un viaggio per recarsi al Sapre, al momento della valutazione e presa in carico hanno riferito di aver fatto tale scelta guidati dal bisogno di una presa in carico dettagliata e inclusiva per gestire al

meglio la malattia del proprio figlio, presupposto insoddisfacente e in alcuni casi addirittura impossibile nei loro paesi d'origine. Tra questi, un'alta percentuale di famiglie dell'Est Europa ha deciso di trasferirsi in Italia in modo permanente per accedere a cure sanitarie garantite, una presa in carico multidisciplinare salda e consapevole e un ambiente sociale inclusivo.

La confortante riduzione dei decessi unitamente all'aumento dei pazienti che non necessitano di sostegno permanente alle funzioni vitali, mostrano come nell'ultimo ventennio la qualità di vita dei pazienti SMA e delle loro famiglie sia andata via via migliorando, permettendo loro di accedere a scenari e contesti di vita prima insperati. L'alta percentuale di famiglie straniere che sceglie di trasferirsi in Italia per godere di una presa in carico multidisciplinare *family-centered* convalida l'approccio adottato e sprona il personale sanitario competente a proseguire in un percorso di cura sempre più attento e circostanziato.

Nonostante il contesto favorevole, nel quale l'attenzione alla qualità della vita per l'intero nucleo familiare risulta sempre alta, l'esperienza clinica restituisce feedback di genitori affaticati e provati dalla loro condizione di caregiver primari. Si è ipotizzato che l'attenzione rivolta agli aspetti del benessere psicosociale sia ancora ridotta e che si rendano necessari interventi mirati per ridurre gli alti livelli di *burden* familiare. Allo scopo di intervenire su questa condizione in campo clinico, lo studio si pone come secondo obiettivo l'osservazione dei livelli di *burden* e *coping* in un gruppo di genitori con figli sottoposti a terapia farmacologica e presa in carico multidisciplinare, selezionato dalla popolazione generale afferente al Sapre. L'analisi dei risultati ottenuti dalla somministrazione dei test dimostra che l'ipotesi iniziale è in parte confermata: i livelli di *burden* legati alla condizione di caregiver sono effettivamente alti e un'ampia fetta di popolazione è a rischio medio-alto di sviluppare una condizione di burn out dovuto al carico del ruolo di caregiver; ciò rimanda la necessità di un aiuto concreto per ridurre i rischi e intervenire sulle situazioni già critiche. Al contrario e diversamente da quanto ipotizzato, i livelli di stress legati al parenting risultano globalmente bassi; tuttavia, i dati analizzati sui costrutti interni riportano un disagio rispetto alla condizione del caregiver nel ruolo di genitore. Dalle analisi è inoltre emerso che i livelli di *burden* e stress non sono strettamente legati ad alcune caratteristiche peculiari dei soggetti dello studio, quali il differente livello di gravità della patologia del figlio, l'utilizzo di un

supporto meccanico più o meno invasivo o l'origine diversa da quella italiana per il nucleo familiare. Ciò riduce la necessità di personalizzare l'intervento di presa in carico dal punto di vista psicologico, consentendo di costruire anche interventi di gruppo il cui elemento comune è la diagnosi di SMA.

Tuttavia, è necessario attuare una diversa riflessione sulle famiglie con più figli: i dati analizzati hanno dimostrato come i livelli di stress legati al parenting siano significativamente più alti per i genitori con figlio unico affetto da SMA a confronto con quelli dei nuclei familiari composti da più figli, dei quali i sani ricoprono il ruolo di siblings all'interno di un contesto fragile caratterizzato da disabilità. Nonostante durante l'osservazione clinica risuoni una maggiore difficoltà nella gestione del quotidiano per le famiglie numerose, i dati analizzati offrono un differente punto di vista che ci mostra come la presenza di siblings paia essere una risorsa per il nucleo familiare; da qui è possibile e doveroso partire per strutturare prese in carico inclusive che giovinco della presenza dei siblings come punto di forza nello sviluppo della qualità di vita, non dimenticandone le personali difficoltà e bisogni.

Dal punto di vista delle strategie di *coping* e dei livelli di resilienza rilevati, i genitori appaiono più consapevoli e provvisti di abilità utili alla gestione dei momenti critici e delle situazioni sfavorevoli; godono inoltre di una buona rete di supporto sociale: un ottimo punto di partenza per strutturare interventi di consapevolezza di sé e dei propri strumenti di adattamento, utili alla gestione del quotidiano a contatto con le numerose sfide poste dalla malattia del proprio figlio.

I risultati raccolti suggeriscono di investire sulla presa in carico psicologica, in linea con le necessità individuate da Finkel et al. (2017) durante la stesura degli Standard di Cura internazionali aggiornati. Dal punto di vista clinico sarebbe doveroso, fin dal momento della diagnosi, intervenire sì sulla dimensione del malessere ma anche su quella del benessere, attraverso un approccio sistemico che consideri sia le componenti psicologiche che ambientali, con l'obiettivo di supportare le risorse personali e relazionali e incrementare i livelli di benessere psicosociale e qualità della vita.

5.1 Limiti e prospettive future

Lo studio ha presentato, durante la sua realizzazione, alcune difficoltà legate alla raccolta dei dati: il database dal quale si è partiti per la sistematizzazione è compilato settimanalmente da coloro che raccolgono le informazioni sui pazienti, durante la clinica, e per questo motivo spesso le informazioni non erano complete o risultavano errate. È stato dunque necessario eliminare alcune informazioni contenute nel database perché non presenti per tutti i pazienti considerati e, in alcuni casi, non affidabili. Tra queste, non è stato possibile considerare la numerosità dei pazienti sottoposti a terapia farmacologica per il periodo 2015-2021; ciò ha in parte penalizzato la completezza dello studio. A partire da questo studio, nell'ultimo anno il Sapre ha investito tempo e risorse per cercare di sistematizzare maggiormente l'inserimento dei dati, creando una legenda definita e utilizzando una sola persona per tale compito con l'obiettivo di ridurre eventuali errori e incomprensioni. L'intento principale è quello di poter creare un database vasto e accuratamente dettagliato dal quale partire per effettuare studi scientifici inerenti allo scenario della SMA, per tanti aspetti ancora inesplorato.

Sarebbe doveroso dedicare ulteriori indagini future sulle variabili psicologiche legate al parenting, implementando il corrente studio con una popolazione più estesa e questionari più adeguati ai compiti del caregiver nel contesto della SMA. Un aspetto di ricerca interessante potrebbe riguardare il confronto tra le differenti modalità di gestione dello stress e di strutturazione del rapporto con il figlio SMA da parte di madre e padre, per disporre successivamente prese in carico costruite sui diversi stili genitoriali.

Finanche, sarebbe utile valutare gli outcome di benessere psicologico in un gruppo di genitori presi in carico dal punto di vista psicologico al momento della diagnosi a confronto con gli outcome dei genitori che non ne hanno fatto esperienza fin da subito.

Dal punto di vista clinico, già da tempo e in via sempre maggiore, il Sapre coinvolge nella presa in carico i siblings, con l'intento di incrementare i livelli di inclusione e benessere familiare: i risultati emersi da questo studio supportano l'approccio adottato e incentivano a proseguire in tal senso.

BIBLIOGRAFIA

- Abidin, R.R. (1995). *Parenting Stress Index (PSI) (3rd edition)*. Psychological Assessment Resources, Inc, Odessa, FL. (Traduzione e validazione italiana a cura di: Guarino, A., Di Blasio, P., D'Alessio, M., Camisasca, E., Serantoni, G. (2008). OS, Firenze).
- Agenzia Italiana del Farmaco (2021). Report tecnico. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec).
- Arnold, W.D., Kassar, D. & Kissel, J.T. (2015). Spinal Muscular Atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle And Nerve*, 51(2), 157-167.
- Bach, J.R., Saltstein, K., Sinquee, D., Weaver, B. & Komaroff, E. (2007). Long-term survival Werdnig-Hoffmann disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 86(5), 339-345.
- Bach, J.R., Gupta, K., Reyna, M. & Hon, A. (2009). Spinal Muscular Atrophy Type 1: Prolongation of Survival by Noninvasive Respiratory Aids. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*, 22(4), 151-161.
- Bonichini, S. & Tremolada, M. (2019). La psicologia pediatrica. In S. Bonichini e M. Tremolada (a cura di), *Psicologia pediatrica* (pp. 23-24). Roma: Carocci editore.
- Byers, R.K. & Banker, B.Q. (1961). Infantile muscular atrophy. *Archives of Neurology*, 5, 140-164.

- Carter, G.T., Abresch, R.T., Fowler Jr, W.L., Johnson, E.R., Kilmer, D.D. & McDonald, C.M. (1995). Profiles of neuromuscular diseases: spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil*, 74(5 suppl), 150-159.
- Carrè, A. & Empey, C. (2015). Review of Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Prenatal and Pediatric Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 25(1), 32-43.
- Carter, A.T., Bönnemann, C.G., Wang, C.H., Obici, S., Parano, E., Bonaldo, M.D.F., Ross, B.R., Penchaszadeh, G.K., Mackenzie, A., Soares, M.B., Kunkel, L.M. & Gilliam, T.C. (1997). A multicopy transcription-repair gene, BTF2p44, maps to the SMA region and demonstrates SMA associated deletions. *Human Molecular Genetics*, 6(2), 229-236.
- Cancès, C., Richelme, C., Barnerias, C. & Espil, C. (2020). Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Archives de Pédiatrie*, 27, 7S18-7S22.
- Carver, C.S., Scheier, M.F., & Weintraub, J.K. (1989). Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56, 267-283.
- Cuoco, S., Carotenuto, I., Cappiello, A., Bisogno, R., Picillo, M., Pellecchia, M.T., Barone, P. & Erro, R. (2022). Reliability and validity of the novel Italian version of the 14-item Resilience Scale (RS-14) in adults. *Neurological Sciences*, 43(5), 3079-3087.
- Darras, B. T. (2015). Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*, 62(3), 743–766.
- Dangouloff, T., Vrščaj, E., Servais, L., Osredkar, D. & SMA NBS World Study Group (2021). Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide:

- Where we stand and where we go. *Neuromuscular Disorders*, 31 (2021), 574-582.
- D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F.D. & Bertini, E. (2011). Spinal Muscular Atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6:71.
- De Girolamo, G., Rucci, P., Scocco, P., Becchi, A., Coppa, F., D'Addario, A., Daru, E., De Leo, D., Galassi, L., Mangelli, L., Marson, C., Neri, G. & Soldani, L. (2000). Quality of life assessment: validation of the Italian version of the WHOQOL-Brief. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 9, 45-55.
- Farrar, M.A., Carey, K.A., Paguinto, S-G., Chambers, G. & Kasparian, N.A. (2018). Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: an exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *BMJ Open*, 8, 1-7.
- Farrar, M.A., Park, S.B., Vucic, S., Carey, K.A., Turner, B.J., Gillinwater, T.H., Swoboda, K.J. & Kiernan, M.C. (2017). Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*, 81(3), 355-368.
- Fianco, A., Sartori, R.D.G., Negri, L., Lorini, S., Valle, G. & Delle Fave, A. (2015). The relationship between burden and well-being among caregivers of Italian people diagnosed with severe neuromotor and cognitive disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 39, 43-54.
- Finkel, R.S., Mercuri, E., Meyer, O.H., Simonds, A.K., Schroth, M.K., Graham, R.J., Kirschner, J., Iannaccone, S.T., Crawford, T.O., Woods, S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E.S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Hurst Davis, R., Qian, Y. & Sejersen, T. for the SMA Care Group (2018). 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(3), 197-207.

- Finkel, R.S., Sejersen, T. & Mercuri, E., on behalf of the ENMC SMA Workshop Study Group (2017). 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standard of care in SMA - Naarden, The Netherlands, 19-21 February 2016. *Neuromuscular Disorders*, 27, 596-605.
- Friedman Ross, L., e Kwon, J. M. (2019). Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*, 20(8), e437-e446.
- Gregoretto, C., Ottonello, G., Chiarini Testa, M.B., Mastella, C., Ravà, L., Bignamini, E., Veljkovic, A., Cutrera, R. (2013). Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Pediatrics*, 131 (5), e1509-e1514.
- Harputluoğlu, N., Alkan Özdemir, S., Yılmaz, Ü., Çelik, T. (2021). Evaluation of primary caregiver parents' quality of life in pediatric palliative care with the WHOQOL-Bref h(TR). *Turkish Archives of Pediatrics*, 56(5), 429-439.
- Klug, C., Schreiber-Katz, O., Thiele, S., Schorling, E., Zowe, J., Reilich, P., Walter, M.C., Nagels, K.H. (2016). Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(58).
- Landfeldt, E., Edström, J., Sejersen, T., Tulinius, M., Lochmüller, H., Kirschner, J. (2019). Quality of life in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23, 347-356.
- Lefebvre, L., Burglen, L., Reboullet, S. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80(1), 155-165.
- Lopez-Bastida, J., Peña-Longobardo, L.M., Aranda-Reneo, I., Tizzano, E., Sefton, M. & Oliva-Moreno, J. (2017). Social/economic costs and health-related quality of life

in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 141.

Mastella, C., Ottonello G. (2009). Che cosa sappiamo dell'Atrofia Muscolare Spinale. In: *SMA 1 abita con noi: vademecum per una sostenibile vita quotidiana a casa*. Milano: Spazio Aperto S.c.a.r.l, 35-43.

Mas, J.M., Dunst, C.J., Balcells-Balcells, A., Garcia-Ventura, S., Giné, C., Gañadas, M. (2019). Family-centered practices and the parental well-being of young children with disabilities and developmental delay. *Research in Developmental Disabilities*, 94.

Mercuri, E., Finkel, R.S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E.S., Vitale, M.m Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Hurst Davis, R., Meyer, O.H., Simonds, A.K., Schroth, M.K., Graham, R.J., Kirschner, J., Iannaccone, S.T., Crawford, T.O., Woods, S., Qian, Y., Sejersen, T. for the SMA Care Group (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 28, 103-115.

Munsat, T.L. (1991). International SMA collaboration. *Neuromuscular Disorders*, 1(2), 81.

National Alliance for Caregiving (2009). *Caregiving in the U.S.* National Alliance for Caregiving (NAC) and American Association of Retired Persons (AARP), Funded by Metlife Foundation.

Nicolau, S., Waldrop, M.A., Connolly, A.M., Mendell, J.R. (2021). Spinal Muscular Atrophy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 37.

Novak, M., Guest, C., (1989). Application of Multidimensional Caregiver Burden Inventory. *The Gerontologist*, 29(6), 798-803.

- Oskoui, M., Levy, G., Garland, C.J. Gray, J.M., O'Hagen, J., De Vivo, D.C., Kaufmann, P. (2007). The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, 69, 1931-1936.
- Paik, J. (2022). Risdiplam: a review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs*, 36(4), 401-410.
- Qian, Y., McGraw, S., Henne, J., Jarecki, J., Hobby, K., Yeh, W-S. (2015). Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy: a qualitative study. *BMC Neurology*, 15(217).
- Ropper, A., Brown, R., (2006). *Principi di Neurologia*. New York: Mcgraw-hill companies.
- Roy, N., Mahadevan, M.S., McLean, M., Shutler, Z., Yaraghi, Z., Farahani, R., Baird, S., Besner-Johnston, A., Lefebvre, C., Kang, X. (1995). The Gene of Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein is partially deleted in individuals with Spinal Muscular Atrophy. *Cell*, 80, 167-178.
- Salort-Campana, E., Quijano-Roy, S. (2020). Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Archives de Pédiatrie*, 27, 7S23-7S28.
- Sica, C., Magni, C., Ghisi, M., Altoè, G., Sighinolfi, C., Chiri, R.L., Franceschini, S. (2008). Coping Orientation to Problem Experienced-Nuova Versione Italiana (COPE-NVI): uno strumento per la misura degli stili di coping. Trento, Edizioni Erickson. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale*, 14(1), 27-53.

- Talbot, K. & Tizzano, E.F. (2017). The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Therapy*, 24(9), 529-533.
- Von Gontard, A., Rudnik-Schöneborn, S., Zerres, K. (2012). Stress and coping in parents of children and adolescents with Spinal Muscular Atrophy. *Klinische Pädiatrie*, 224, 247-251.
- Wang, C.H., Finkel, R.S., Bertini, E.S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T.O., Trela, A. and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care (2007). Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*, 22(8), 1027-1049.
- Wagnild, G.M. (2009). A Review of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement*, 17(2), 105-113.
- Yao, M., Ma, Y., Qian, R., Xia, Y., Yuan, C., Bai, G., Mao, S. (2021). Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(7).
- Zimet, G.D., Dahlem, N.W., Zimet, S.G., Farley, G.K. (1988). The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *Journal of Personality Assessment*, 52(1), 30-41.

SITOGRAFIA

- I. <https://www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare/sma-atrofia-muscolare-spinale/17945-sma-lo-screening-neonatale-in-lazio-e-toscana-ha-cambiato-la-storia-di-malattia-per-15-bambini#:~:text=Lo%20screening%20neonatale%20per%20a,in%20Germania%2C%20dove%20%20%20C3%A8%20stato>
- II. <https://www.curesma.org/sma-drug-pipeline/>
- III. <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/terapie-avanzate/terapie-su-rna/terapie-su-rna-la-commissione-europea-autorizza-risdiplam-per-la-sma>
- IV. www.asamsi.org
- V. www.famigliesma.org
- VI. <https://www.policlinico.mi.it/reparti/133/settore-di-abilitazione-precoce-dei-genitori-sapre>

RINGRAZIAMENTI

Giunta alla conclusione di questo elaborato e del mio percorso come studentessa dell'Università di Padova, è mia sincera intenzione ringraziare in primis la Professoressa Alessandra Simonelli, la quale ha creduto da subito in questo progetto e mi ha permesso di renderlo concreto grazie agli spunti di riflessione e alle indicazioni donate. Un prezioso grazie è rivolto anche alla Dottoressa Chiara Sacchi, per le sue delicate attenzioni e disponibilità.

Desidero inoltre ringraziare il Reparto di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (UONPIA) della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e il Sapre, in particolare la Dottoressa Maria Antonella Costantino e Chiara Mastella, che hanno acconsentito alla realizzazione di questo studio.

Un sentito e autentico grazie va ai genitori partecipanti, sempre pronti a mettersi in gioco e collaborare con gentilezza.

Infine, voglio riservare uno spazio per il mio compagno Arturo, i miei genitori e i miei affetti più sinceri: grazie per essermi stati accanto in questi anni, per essermi stati compagni in uno stupendo percorso di crescita personale e professionale. Ad maiora.