

# il **m**edicop **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

## Supplemento

**Identificazione precoce  
dell'atrofia muscolare spinale (SMA):  
il progetto BE SMART**

Mattia Doria, Carmelo Rachele,  
Marisa Bobbio, Donella Prosperi,  
Marika Pane, Federica Ricci,  
Adele D'Amico, Alessandra Govoni,  
Riccardo Masson, Sonia Messina,  
Elena Procopio, Maria Sframeli

**01** 2021



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

# Identificazione precoce dell'atrofia muscolare spinale (SMA): il progetto BE SMArt

A cura del Gruppo di lavoro multidisciplinare FIMP - Esperti SMA: Mattia Doria<sup>1</sup>, Carmelo Rachele<sup>2</sup>, Marisa Bobbio<sup>3</sup>, Donella Prosperì<sup>4</sup>, Marika Pane<sup>5</sup>, Federica Ricci<sup>6</sup>, Adele D'Amico<sup>7</sup>, Alessandra Govoni<sup>8</sup>, Riccardo Masson<sup>9</sup>, Sonia Messina<sup>10</sup>, Elena Procopio<sup>11</sup>, Maria Sframeli<sup>12</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra di Famiglia, Segretario Nazionale alle Attività Scientifiche ed Etiche Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP);* <sup>2</sup> *Pediatra di Famiglia, Esperto Neurosviluppo, Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP);* <sup>3</sup> *Pediatra di Famiglia, Carmagnola (TO), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP);* <sup>4</sup> *Pediatra di Famiglia, Pisa, Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP);* <sup>5</sup> *Neuropsichiatra infantile, IRCCS "Stella Maris", Esperto SMA;* <sup>6</sup> *Neuropsichiatra infantile, Dipartimento Neuropsichiatria infantile dell'Ospedale infantile Regina Margherita di Torino, Società Italiana Neurologia Pediatrica, Esperto SMA;* <sup>7</sup> *Responsabile Progetto Ricerca, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Esperto SMA;* <sup>8</sup> *Neurologa, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Esperto SMA;* <sup>9</sup> *Neuropsichiatria Infantile, Unità di Neurologia dello sviluppo della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano, Esperto SMA;* <sup>10</sup> *Professore Associato, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Esperto SMA;* <sup>11</sup> *Dirigente Medico di I livello sezione Malattie Metaboliche, AOU A. Meyer, Firenze, Esperto SMA;* <sup>12</sup> *Policlinico Gaetano Martino, Messina, Esperto SMA.*

## Corrispondenza:

Mattia Doria  
mattiadoria@fimp.pro

**How to cite this article:** Gruppo di lavoro multidisciplinare FIMP - Esperti SMA: Doria M, Rachele C, Bobbio M, et al. (a cura di). Identificazione precoce dell'atrofia muscolare spinale (SMA): il progetto BE SMArt. Il Medico Pediatra 2021;30(Suppl 1):1-16.

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## L'atrofia muscolare spinale

L'atrofia muscolare spinale 5q (SMA) è una malattia neuromuscolare genetica rara che colpisce il sistema nervoso. Questa patologia mostra un'incidenza pari a 1/10.000 nati vivi ed è la principale causa genetica di mortalità infantile<sup>1,2</sup>.

La SMA è caratterizzata dalla progressiva degenerazione delle cellule nervose delle corna anteriori del midollo spinale. Da queste cellule, dette motoneuroni, partono gli assoni motori diretti alla muscolatura scheletrica, respiratoria e ai muscoli deputati alla deglutizione. La SMA, quindi, determina un progressivo indebolimento e riduzione del volume (atrofia) di questi muscoli, che si traduce a livello funzionale nella limitazione o impedimento di acquisizione di attività motorie come gattonare, cam-

minare, controllare il collo e la testa, e in difficoltà respiratorie e di deglutizione <sup>1</sup>.

I medici che si trovano davanti a bambini con ipotonia e debolezza muscolare dovrebbero mantenere un alto indice di sospetto per la presenza di una sottostante patologia neuromuscolare tra cui la SMA. Alcune caratteristiche di presentazione della SMA sono facilmente riconoscibili. La debolezza è solitamente simmetrica e più prossimale che distale, e generalmente è maggiore negli arti inferiori che negli arti superiori. I riflessi tendinei sono ridotti o assenti, mentre la sensibilità è preservata. Il livello di vigilanza, attenzione e partecipazione di questi bambini è normale, anzi a volte particolarmente vivace. Nelle forme più severe di malattia possono essere presenti fini movimenti involontari della lingua (fascicolazioni) <sup>3</sup>.

#### I segni di ipotonia nel bambino:

- Postura inusuale
- Ridotta motilità spontanea
- Ridotta resistenza alla mobilizzazione passiva
- Aumentata ampiezza dei movimenti articolari
- Alterata risposta a determinate manovre:
  - scarso controllo del capo alla trazione,
  - scarsa reazione antigravitaria alla sospensione ventrale,
  - sollevato per le ascelle "scivola" dalle mani dell'esaminatore
- Ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie

## Classificazione e basi molecolari della SMA

In base all'età di insorgenza dei sintomi e alla massima funzione motoria raggiunta, si possono distinguere quattro sottotipi di SMA (Tabb. I, II) <sup>4-6</sup>:

- *Atrofia muscolare spinale di tipo 1* (SMA 1 o malattia di Werdnig-Hoffmann). Questa forma esordisce nei primi 6 mesi di vita, solitamente intorno al primo mese di vita. I genitori generalmente notano una riduzione dei movimenti degli arti inferiori, a cui segue una difficoltà a deglutire e respiro prevalentemente addominale conseguente a precoce interessamento della muscolatura intercostale. Questi disturbi hanno un decorso progressivo. La morte naturale si verifica nel 95% dei casi entro il primo anno di età, solitamente a causa di insufficienza respiratoria.

- *Atrofia muscolare spinale di tipo 2* (SMA 2 o intermedia). In questa forma la debolezza si sviluppa in genere fra i 6 e i 15 mesi. Solitamente i bambini acquisiscono la capacità di stare seduti ma non imparano a gattonare o a camminare in modo autonomo. Anche in questa forma clinica la malattia si presenta inizialmente con una debolezza che interessa prevalentemente gli arti inferiori, ma nel tempo coinvolge la muscolatura del tronco e degli arti superiori e in una percentuale variabile i muscoli respiratori e quelli deputati alla deglutizione. La maggior parte dei bambini affetti da SMA 2 va in contro a una scoliosi, una percentuale variabile presenta una insufficienza respiratoria cronica (che necessita di un'assistenza meccanica) e a una difficoltà nella deglutizione.
- *Atrofia muscolare spinale di tipo 3* (SMA 3 o malattia di Wohlfart-Kugelberg-Welander). La SMA 3 ha il suo esordio dopo i 18 mesi di età. I pazienti con SMA 3 acquisiscono la capacità di camminare in modo autonomo, ma presentano difficoltà nei passaggi di postura, nell'alzarsi da terra e spesso riferiscono frequenti cadute. I bambini in cui la patologia si presenta nei primi 3 anni di vita (SMA 3A) perdono solitamente la capacità di deambulare. Nei pazienti in cui la malattia si presenta più tardivamente (SMA 3B), la malattia ha un decorso progressivo ma possono conservare la capacità di camminare per molti anni. La SMA di tipo 3 presenta, quindi, un'ampia variabilità clinica. L'aspettativa di vita dipende dall'insorgenza o meno di problemi respiratori, per cui alcuni pazienti con SMA 3 hanno una durata di vita normale.
- *Atrofia muscolare spinale di tipo 4* (SMA 4). Questa forma di malattia appare per la prima volta in età adulta, solitamente fra i 30 e i 60 anni, e determina un graduale indebolimento e atrofia dei muscoli prevalentemente prossimali degli arti inferiori.

Il 95% circa dei casi di SMA sono dovuti a delezione omozigote dell'esone 7 del gene SMN1. Nei restanti casi i pazienti presentano una eterozigosi com-

TABELLA I.

Classificazione clinica e frequenza delle diverse tipologia di atrofia muscolare spinale <sup>2,5</sup>.

Caratteristiche			Storia naturale senza un trattamento		
Tipologia di SMA (eponimo incluso)	N. copie <i>SNM2</i>	Età di esordio	Frequenza	Funzione più elevata acquisita	Età tipica alla morte naturale (senza supporto della terapia invasiva)
<b>Tipo 1 (grave) - Malattia di Werdnig-Hoffman</b>	da 1 a 3	0-6 mesi	~60%	Non siede e non si gira in modo autonomo	< 2 anni
<b>Tipo 2 (intermedia) - Malattia di Dubowitz</b>	da 2 a 4	6-18 mesi	~10%	Siede in modo autonomo ma non riesce a camminare	> 2 anni
<b>Tipo 3 (lieve) - Malattia di Kugelberg-Welander</b>	da 2 a 4	>18 mesi	<5%	Si alza e cammina in modo autonomo	Aspettativa di vita normale
<b>Tipo 4 (adulta) - Forma adulta</b>	≥ 4	>21 anni	~20%	Generali difficoltà motorie	Aspettativa di vita normale

TABELLA II.

Primi sintomi identificati dai parenti/caregiver medici in base alla tipologia di SMA <sup>6</sup>.

SMA 1 (N=191)			SMA 2 (N=210)			SMA 3 (N=80)		
Primo sintomo identificato	N	%	Primo sintomo identificato	N	%	Primo sintomo identificato	N	%
<i>Ipotonia Generale</i>	113	59,16%	<i>Non acquisisce la posizione eretta</i>	83	39,5%	<i>Deambulazione instabile</i>	23	28,75%
<i>Ritardo nello sviluppo (Controllo della testa)</i>	33	17,28%	<i>Ritardo nello sviluppo (posizione seduta)</i>	43	20,48%	<i>Cadute frequenti</i>	18	22,50%
<i>Assenza di movimenti antigravitari</i>	15	7,85%	<i>Ipotonia (arti inferiori)</i>	38	18,10%	<i>Difficoltà a sollevarsi da terra</i>	10	12,50%
<i>Stress respiratorio</i>	15	7,85%	<i>Ritardo nella capacità di strisciare</i>	4	1,90%	<i>Difficoltà a salire le scale</i>	9	11,25%
<i>Regressioni dello sviluppo</i>	7	3,66%	<i>Ritardo nella crescita</i>	1	0,48%	<i>Ritardo nello sviluppo</i>	4	5,00%
<i>Problemi di alimentazione</i>	6	3,14%	<i>Infezioni respiratorie</i>	1	0,48%	<i>Regressioni dello sviluppo</i>	3	3,75%
<i>Assenza dei riflessi tendinei profondi</i>	2	1,05%				<i>Difficoltà nella corsa</i>	3	3,75%
						<i>Movimenti goffi</i>	3	3,75%
						<i>Debolezza muscolare</i>	2	2,50%
						<i>Toe walking</i>	2	2,50%
						<i>Scoperta accidentale</i>	2	2,50%
						<i>Tremore</i>	1	1,25%

posta con delezione dell'esone 7 su un allele e una mutazione puntiforme sull'altro allele. Il gene *SMN1* è responsabile della produzione della proteina di sopravvivenza dei motoneuroni (*SMN*), che ha un ruolo essenziale nella normale funzionalità dei motoneuroni. Sia nell'uomo che nel topo, la proteina *SMN* è altamente espressa nel midollo spinale e nell'encefalo soprattutto durante lo sviluppo embrionale e neonatale, mentre nelle fasi successive i livelli si riducono, pur persistendo per tutta la vita <sup>7</sup>.

La proteina *SMN* svolge diverse funzioni importanti per il buon funzionamento del sistema neuromuscolare. Nella SMA entrambe le copie del gene *SMN1* sono delete o mutate e la proteina *SMN* non viene prodotta in quantità adeguate, determinando la morte dei motoneuroni del midollo spinale e la perdita delle connessioni neuromuscolari. In termini di ereditarietà genetica, la SMA è una malattia autosomica recessiva, ovvero si manifesta quando entrambi i genitori sono portatori del gene *SMN1* mutato. Si stima che 1 ogni 40 individui è portatore del gene mutato della SMA <sup>2</sup>. Nei modelli sperimentali di SMA in cui la proteina *SNM* viene ridotta in modo selettivo a livello dei motoneuroni, i topi alla nascita sono indistinguibili dai controlli. Successivamente, i topi in cui è stata indotta una riduzione della proteina *SMN* sviluppano rapidamente difetti funzionali nella prima settimana di vita, alcuni dei quali sembrano stabilizzarsi con l'età. Questi periodi di declino rapido e progressivo con conseguente stabilità relativa suggeriscono che esiste un periodo specifico di sviluppo durante il quale l'esaurimento della proteina *SMN* è più dannoso per la funzione motoria <sup>7</sup>.

Tutte le persone affette da SMA presentano più copie di un gene altamente omologo chiamato *SMN2*, che ha una struttura simile al gene *SMN1* ed è presente in un numero di copie variabili da individuo a individuo. Tuttavia, soltanto il 10% della proteina *SMN* prodotta da *SMN2* è funzionale ed è in grado di sostenere la sopravvivenza dei motoneuroni. Il numero di copie di *SMN2* presenti, quindi, determina la severità della malattia (Tab. I) <sup>5</sup>.

## **Time is Motor Neurons: l'importanza di una diagnosi precoce e di una terapia tempestiva**

In base alle linee guida al momento disponibili, il riscontro all'esame clinico di segni e sintomi riconducibili alla presenza di debolezza muscolare, ridotta capacità di contrazione muscolare e ipotonia, dovrebbe indurre nel Pediatra di Famiglia il sospetto diagnostico di malattia neuromuscolare <sup>8</sup>.

L'esordio e la progressione della debolezza muscolare nella SMA si distingue da molti altri disturbi neurologici per via della presenza di un periodo presintomatico in tutte le diverse forme di malattia, seguito da una rapida e progressiva perdita funzionale e una successiva fase relativamente stabile durante la quale la progressione è lenta <sup>9</sup>.

L'esordio della SMA 1 viene spesso segnalato come piuttosto improvviso, e si verifica in un periodo temporale che va da giorni a settimane <sup>7</sup>.

Tuttavia, gli attuali sospetti diagnostici dei disturbi dello sviluppo sono inferiori alla loro effettiva prevalenza, indice che l'identificazione precoce dei bambini con disturbi dello sviluppo è ancora un *unmet need*. Nel caso della SMA, i ritardi sono causati dall'ampia variabilità di insorgenza e gravità dei sintomi e alla loro somiglianza con altre patologie (Fig. 1) <sup>6,10</sup>.

In una malattia neurodegenerativa come la SMA, "il tempo è motoneuroni" (*Time is motor neuron*). È dimostrato, infatti, che i bambini con SMA di tipo 1 subiscono una rapida perdita di unità motorie nei primi 3 mesi di vita, con oltre il 95% delle unità motorie perse entro 6 mesi di età <sup>11</sup>.

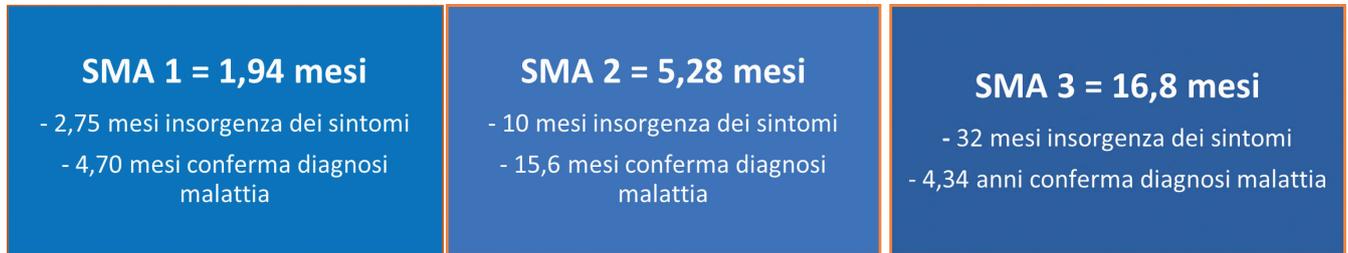
I dati sia clinici che preclinici indicano infatti che i migliori risultati terapeutici si ottengono quando i farmaci vengono somministrati il più precocemente possibile, prima che sia già presente una significativa debolezza muscolare o perdita di capacità motorie <sup>10</sup>.

Solo un trattamento precoce attuato in fase presintomatica permette, quindi, di modulare la degenerazione rapida e progressiva che si osserva nella SMA <sup>12</sup>.

Lo *screening* neonatale rappresenta uno degli strumenti

**FIGURA 1.**

**Ritardo tra insorgenza dei sintomi e diagnosi genetica nella SMA (per ciascun parametro vengono indicati i valori medi) <sup>6</sup>.**



più avanzati della pediatria preventiva e consente di individuare in modo precoce e tempestivo i soggetti a rischio per alcune malattie congenite per le quali sono disponibili trattamenti e terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia.

La diagnosi genetica di SMA può essere ottenuta in modo affidabile con elevata specificità e sensibilità, ad alto rendimento, a costi ragionevoli e con un tempo di risposta accettabile <sup>13</sup>.

In alcune regioni Italiane è già in atto un progetto pilota di screening neonatale della SMA. L'identificazione dei neonati affetti da SMA tramite lo screening neonatale rappresenta un'opportunità senza precedenti per il raggiungimento del massimo beneficio terapeutico attraverso la somministrazione del trattamento in fase presintomatica <sup>12</sup>.

Tuttavia, la SMA non è presente tra le patologie inserite nello screening neonatale all'interno dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), una richiesta che a oggi resta ancora da soddisfare (riferimento all'emendamento alla legge di bilancio del 2019 <sup>14</sup>).

A causa dei ritardi diagnostici e della mancanza della diffusione di un test di screening neonatale per la SMA, molti pazienti superano la fase presintomatica, il momento in cui è possibile raggiungere il massimo beneficio terapeutico, prima di iniziare il trattamento <sup>10,11</sup>.

È, pertanto, indispensabile e imprescindibile arrivare a identificare i bambini affetti da SMA prima che si

manifestino i sintomi della malattia, per ottenere dalle nuove terapie i benefici massimi possibili e assicurare un futuro di serenità a loro e alle loro famiglie <sup>6</sup>.

L'invio di un caso sospetto a una tempestiva valutazione specialistica è stato finora in alcuni casi precluso per la mancanza di criteri condivisi di segnalazione e di invio.

In attesa di una implementazione dello screening neonatale è necessario, quindi, agire a livello diagnostico identificando e condividendo una strategia di osservazione e valutazione del neurosviluppo del bambino che permetta al Pediatra di Famiglia di realizzare a ogni Bilancio di Salute una efficace sorveglianza neuroevolutiva utile a monitorare la traiettoria di sviluppo del bambino e a provvedere all'invio tempestivo, quando necessario, per una valutazione di secondo livello.

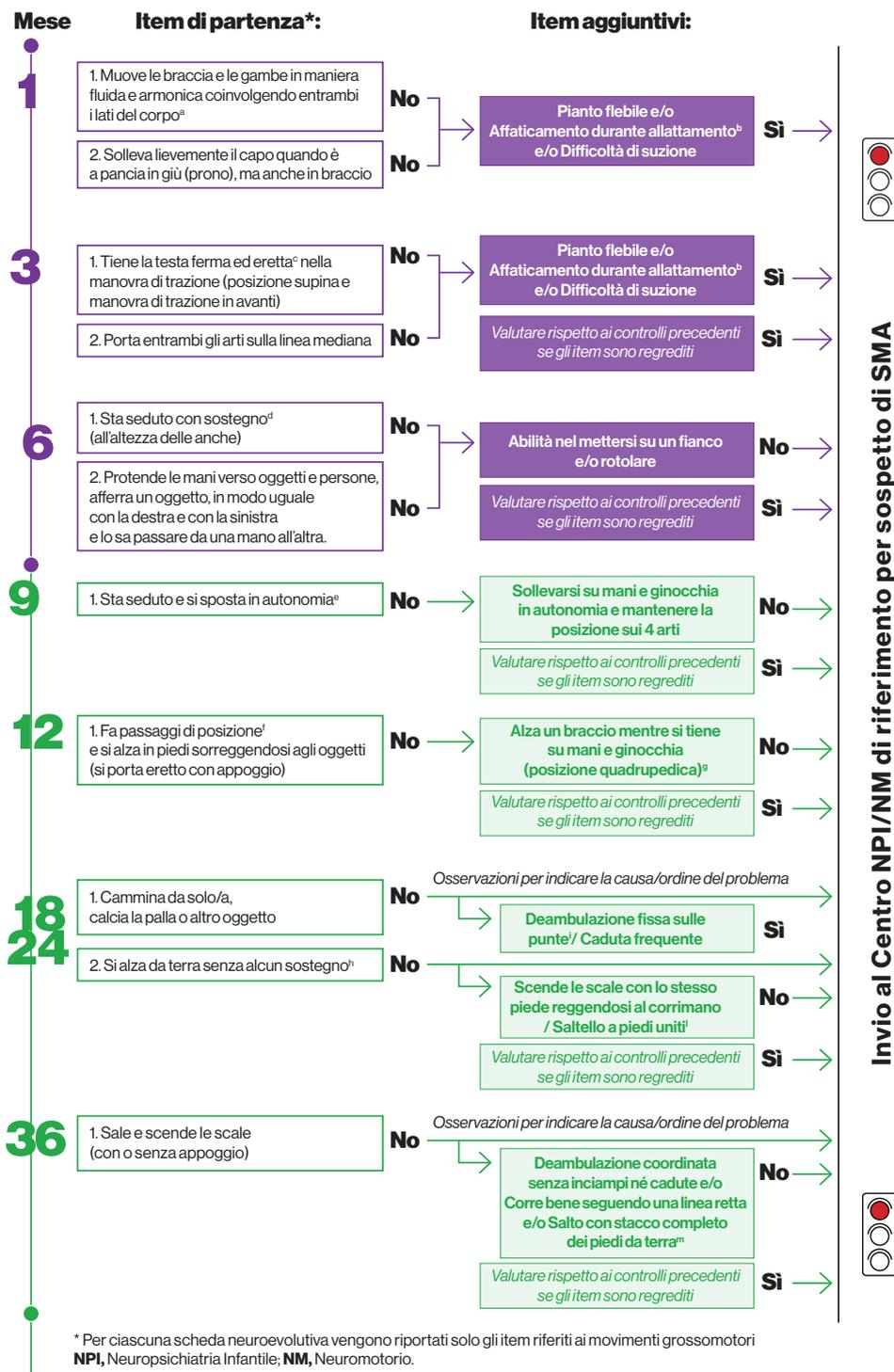
### **Il Progetto BE SMARt per il riconoscimento precoce di sospetto di SMA**

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con le associazioni e società scientifiche della pediatria e della neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza ha istituito un tavolo di lavoro per la costituzione della rete pediatria-neuropsichiatria per il riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo.

A tal fine sono state predisposte 7 schede di sorveglianza evolutiva per i primi 7 Bilanci di Salute (1-36 mesi) organizzate per Aree Neurofunzionali (motoria, regolazione e comunicazione/interazione sociale).

**FIGURA 2.**

Schema dell’algoritmo BE SMArt che comprende gli item di motricità grossomotrice previsti nelle schede di sorveglianza evolutiva per il riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo promosse dall’ISS (Item di partenza) e gli item aggiuntivi per l’identificazione precoce dei sospetti di SMA (tipo 1-3). In caso di assenza (red flag) di una delle capacità motorie previste dagli item di partenza e da quelli aggiuntivi il Pediatra di Famiglia procede all’invio della segnalazione di un sospetto di SMA (tipo 1-3) al servizio di secondo livello.



Il Progetto BE SMARt (*Building Excellence in SMA Referral Together*) ha l'obiettivo di un algoritmo clinico-decisionale specifico per l'identificazione precoce dei sospetti di SMA (tipo 1-3) da utilizzare nell'ambito dei Bilanci di Salute. Tale progetto parte dalla valorizzazione degli item

### TABELLA III.

Elenco dei dettagli descrittivi dei comportamenti osservati riferiti sia agli item di partenza sia a agli item aggiuntivi.

Nota	Dettaglio descrittivo del comportamento osservato
<b>a</b>	I movimenti antigravitari identificano quei movimenti degli arti superiori e inferiori verso l'alto/lato. Gli arti, durante il movimento, occupano lo spazio tracciando delle linee orizzontali e verticali.
<b>b</b>	Affaticamento durante l'allattamento. I sintomi chiave di una difficoltà di alimentazione da parte del bambino includono: suzione debole, pasti più lunghi, affaticamento durante il pasto, evidente soffocamento o tosse durante o dopo la deglutizione.
<b>c</b>	Solleva e sostiene il capo a pancia in giù (per almeno 20 secondi). Aggiunta la specifica temporale del movimento (20 secondi), che esprime la forza muscolare impiegata dal bambino, Circa il 90% dei bambini al terzo mese riescono a sostenere il capo per circa mezzo minuto, Nel caso si osservi un sostegno del capo per un tempo sensibilmente ridotto, non congruo in base all'età, si può sospettare la presenza di un deficit neuromotorio.
<b>d</b>	Sostegno a livello delle anche. Il sostegno è a livello delle anche così che il bambino sia in grado di reggere il tronco da solo.
<b>e</b>	Autonomia. Indica la capacità del bambino di spostarsi per terra senza alcun sostegno strisciando o gattonando. Include il Pivoting: capacità del bambino, in posizione prona, di ruotare in entrambe le direzioni. Il passaggio a quadrupedia indica la capacità del bambino di cambiare postura sorreggendo, nella nuova posizione, il proprio corpo con gli arti superiori e inferiori (l'osservazione permette di valutare il tono/forza muscolare del bambino).
<b>f</b>	Passaggi di posizione. Esprime le capacità del bambino di modificare la sua posizione nello spazio, senza essere sostenuto durante i suoi movimenti attivi per i quali utilizza un'adeguata forza muscolare.
<b>g</b>	In posizione quadrupedica, il bambino, in questa fase evolutiva, riesce a sollevare un braccio per afferrare un oggetto posto all'interno del suo campo di azione, esprimendo con tale abilità la coesistenza di un normale tono e forza muscolare. Comprende posizione del "Cavalier Servente".
<b>h</b>	Alzarsi da terra senza nessun sostegno. Vanno descritte le modalità con cui completa tale movimento, osservando se il movimento viene compiuto "facilmente", ossia il bambino si solleva simultaneamente con i 4 arti. Abitualmente il bambino a 18 mesi posto al cento della stanza e senza alcun sostegno intorno, dalla posizione quadrupedica si accovaccia con le braccia a terra e si spinge "a molla" con i 4 arti per sollevarsi in posizione eretta. Il bambino che in questa fase evolutiva ha necessità di sostenersi o di appoggiarsi su sé stesso per alzarsi da terra (segno di Gowers), deve essere attentamente valutato per il sospetto di una malattia neuromuscolare.
<b>i</b>	Deambulazione fissa sulle punte/caduta frequente. La deambulazione fissa sulle punte ( <i>toe walking</i> ) è un segnale di allerta da non sottovalutare, così come le cadute frequenti.
<b>l</b>	Scende le scale con lo stesso piede reggendosi al corrimano / Saltella a piedi uniti sono movimenti in grado di esprimere in un bambino di questa età una normale forza muscolare.
<b>m</b>	Salta con stacco completo dei piedi da terra. In presenza di sospetto si consiglia di confermare la presenza dell'elemento equilibrio, accanto a quello di forza muscolare, in altri movimenti che richiedano entrambe le capacità presenti contemporaneamente.

già presenti nelle schede predisposte dall'ISS e vuole promuovere un approfondimento della valutazione delle competenze neuromotorie di quei bambini che non sembrano aver acquisito le abilità ricercate con la scheda prevista per lo specifico momento evolutivo.

Il gruppo di studio del Progetto BE SMArt, nato dalla collaborazione tra specialisti di Neuropsichiatria Infantile per la cura delle Malattie Neuromuscolari, Pediatri di Famiglia ed esperti nella gestione della SMA, ha lavorato all'identificazione di specifici item complementari alle osservazioni condotte dal Pediatra di Famiglia durante i Bilanci di Salute periodici (1-36 mesi), per favorire il processo di *early referral* presso il centro di riferimento territoriale dei bambini con ritardo dello sviluppo neuromotorio.

Per ciascuna scheda dei Bilanci di Salute, è stato effettuato un lavoro di lettura critica dell'area motoria, considerando gli item riferiti all'osservazione dei soli movimenti grossomotori, che vengono interessati dalla fisiopatologia della SMA (Fig. 2).

Successivamente, il team di lavoro ha concordato, dove richiesto, la necessità di affiancare all'osservazione riportata in ciascuna scheda uno o entrambi tra i seguenti approfondimenti:

- dettaglio descrittivo del comportamento osservato = approfondimento e decodifica del comportamento da osservare già incluso nella scheda (Tab. III);
- item aggiuntivo = ulteriore comportamento da osservare in caso di mancato raggiungimento del punto di motricità già incluso nella scheda (Fig. 2).

L'item aggiuntivo/dettaglio descrittivo del comportamento osservato vengono accompagnati da note esplicative della postura/movimento in essi specificati. In questo modo, anche il Pediatra di Famiglia meno esperto su specifici aspetti di valutazione del neurosviluppo può trovare ulteriori elementi di aiuto nell'identificazione delle "red flags", ossia alterazioni di traiettoria del corretto sviluppo neuromotorio meritevoli di segnalazione del sospetto di malattia.

## Suggerimenti per un corretto utilizzo dell'algoritmo per il sospetto di SMA

Lo sviluppo motorio è diretta espressione della funzionalità del sistema nervoso <sup>15</sup>.

Gli schemi motori di base si sviluppano in modo differenziato durante le fasi della crescita e raggiungono gradatamente livelli sempre più avanzati: ogni stadio successivo include le acquisizioni di quello precedente ed è rispetto a questo più raffinato e preciso. Quando i ritardi motori sono pronunciati e/o progressivi, è più probabile che venga diagnosticato uno specifico disturbo neuromuscolare <sup>16</sup>.

Le schede presentate nell'algoritmo si focalizzano sull'area motoria, in particolare sugli aspetti grossomotori dello sviluppo del bambino. Tuttavia, l'osservazione dello sviluppo motorio di ogni bambino deve essere affrontata e analizzata modo integrato con gli altri aspetti funzionali relativi allo sviluppo e alla salute a ogni visita di terapia preventiva pediatrica, in particolare con le competenze dell'area della comunicazione/interazione sociale e della regolazione <sup>16</sup>.

L'algoritmo è valido e applicabile per il bambino nato a termine, quindi non per i nati prematuri per i quali i parametri devono essere corretti in base al grado di prematurità e alla presenza di comorbidità che lo accompagnano.

L'osservazione del bambino deve svolgersi nello stato comportamentale più adeguato a eseguire un'efficace valutazione neuroevolutiva, non certamente quando il bambino sonnecchia, piange o appare agitato. Nel caso in cui non sia possibile avere una condizione di tranquillità, converrà rivedere il bambino in momenti più favorevoli (può anche essere utile suggerire al genitore/caregiver di videoriprendere il bambino nella routine giornaliera a integrazione delle osservazioni effettuate durante i Bilanci di Salute).

La valutazione dello sviluppo neuromotorio del bambino attraverso l'algoritmo deve tenere in considerazione il fatto che il range di normalità dell'età di acquisizione delle competenze motorie può essere più o meno ampio a seconda dell'item e deve quindi sempre privile-

giare l'aspetto "qualitativo" rispetto a quello dell'età. Pertanto, è necessario sottolineare l'importanza clinica della "osservazione nel tempo delle abilità acquisite" e del "ritardo motorio osservato in due o più Bilanci di Salute successivi".

### Osservazione nel tempo delle abilità acquisite

La velocità di sviluppo ha una variabilità individuale che nel primo anno di vita è dell'ordine di alcune settimane. Il bilancio di salute all'interno dell'algoritmo viene valutato all'età corretta riportata in ciascuna scheda (X mesi). Tuttavia, non sempre il Pediatra di Famiglia vede il bambino esattamente al terzo, sesto o nono mese compiuto ma piuttosto lo riceve in un range temporale a partire dal mese indicato nella scheda di valutazione e che va da X mesi  $\pm$  Y giorni. In alcuni momenti dello sviluppo, pochi giorni in più o in meno rispetto all'età evolutiva indicata in scheda possono risultare molto significativi sull'esito dell'osservazione poiché anche nel bambino sano esiste una variabilità nell'acquisizione delle capacità motorie e degli altri domini di osservazione. Pertanto, nel bilancio vanno considerati eventuali giorni di anticipo o ritardo (Y giorni) dell'osservazione rispetto all'età evolutiva indicata nella scheda (X mesi) ed eventualmente, in caso di sospetto, si richiede di rivedere il bambino 7-14 giorni dopo o per lo meno al raggiungimento dell'età tipica del bilancio, indirizzando la visita al solo comportamento da rivalutare.

Il significato di sorveglianza è racchiuso nella necessità da parte del Pediatra di Famiglia di considerare il percorso in senso longitudinale: l'osservazione non deve restare chiusa all'interno dei singoli bilanci ma costruisce l'insieme degli elementi che vanno ad affiancarsi a quelli acquisiti in età precedenti o successive per ottenere un quadro completo dello sviluppo del bambino. A tale fine, la compilazione delle schede è utile alla valutazione d'insieme dello sviluppo del bambino oltre che documento di verifica anamnestica.

### Ritardo motorio osservato in due o più Bilanci di Salute successivi

Non viene definito un criterio assoluto per l'invio né il raggiungimento di un determinato punteggio. In linea

generale si può definire che per l'invio del sospetto, sarà clinicamente significativa la presenza di un segnale di allarme osservato in due momenti evolutivi successivi, soprattutto se coesiste l'occorrenza di più segnali che si sommano nel tempo; ciò al fine di non dare un'eccessiva importanza a un singolo segnale presente, per breve tempo, in una determinata fase di sviluppo, pur considerando che anche segnali isolati possono, talvolta, rappresentare condizioni meritevoli di un approfondimento nei servizi territoriali di secondo livello (Centro di Neuropsichiatria Infantile o Centro per le Malattie Neuromuscolari, se disponibile).

I Bilanci di Salute proposti dall'algoritmo hanno il fine di creare uno strumento "sensibile" di valutazione del neurosviluppo, che abbia caratteri di omogeneità su tutto il territorio nazionale, pur tenendo conto delle diversità a livello regionale che portano il Pediatra di Famiglia a valutare il bambino in un range di età evolutiva diversi. Per tale motivo, è necessario porre particolare attenzione affinché non vengano eseguite Valutazioni Neuroevolutive troppo in anticipo rispetto all'età cronologica nella quale sono attese le abilità ricercate. Qualora ciò accadesse e il bambino non corrispondesse ai criteri di tipicità del neurosviluppo previsti per la tappa di crescita indagata, sarà opportuno prevedere una rivalutazione all'età cronologica corretta.

Negli ultimi due Bilanci di Salute (18-24 e 36 mesi) gli item già presenti nelle singole schede sono indicativi, qualora patologici, della necessità di un invio di sospetto ai centri di riferimento. Gli item aggiuntivi, in queste due età evolutive, diventano un aiuto per comprendere la causa/ordine del problema.

Di seguito vengono riassunte le capacità motorie in relazione ai Bilanci di Salute previsti nel controllo del neurosviluppo. Tali abilità motorie vengono tipicamente raggiunte nei primissimi anni di vita, pertanto la loro assenza nelle rispettive età evolutive rivelano un ritardo dello sviluppo neuromotorio, identificato come un *red flag* utile all'individuazione di un sospetto di SMA (Tab. IV).

#### TABELLA IV.

I principali segni di allarme nello sviluppo posturale-locomotorio.

Età	Segni di allarme / ritardi intollerabili
<b>2 mesi</b>	In braccio non regge il capo
<b>3 mesi</b>	Prono, non solleva il capo
<b>4 mesi</b>	Alla trazione delle braccia il capo è retroflesso
<b>10 mesi</b>	Non sta seduto senza appoggio
<b>12 mesi</b>	Non sta eretto sulle gambe
<b>18 mesi</b>	Non cammina autonomo

#### Red flags della motricità a 1 mese (0-45 giorni)

- Difficoltà a sollevare il capo in posizione prona o in braccio
- Assenza di movimenti antigravitari
- Pianto flebile e/o affaticamento durante l'allattamento e/o difficoltà di suzione (item aggiuntivo)



Sin dal primo mese di vita, con la manovra di sospensione ventrale e dorsale del bambino, utilizzata per la valutazione del tono assiale, è possibile provocare, anche se per qualche secondo, una reazione di raddrizzamento che consente di osservare un perfetto allineamento del capo, del tronco e degli arti inferiori. In presenza di ipotonia, si evidenzia, invece, un incurvamento del tronco e una caduta in basso del capo e degli arti <sup>17</sup>.

La motricità spontanea appare ricca, fluida e variabile; si riconoscono movimenti che occupano lo spazio e tracciano linee che descrivono traiettorie orizzontali e verticali; quest'ultime, richiedendo una determinata forza muscolare, possono risultare sensibilmente ridotti in presenza di SMA <sup>17</sup>.

Ai segni di ipotonia sopra descritti, si possono aggiungere ulteriori osservazioni di debolezza muscolare, che vanno a costituire un item aggiuntivo per una conferma del sospetto: pianto flebile e/o affaticamento durante l'allattamento e/o difficoltà di suzione <sup>4</sup>.

La deglutizione e la capacità di alimentarsi sono gravemente compromesse nei bimbi affetti da SMA 1, in misura diversa a seconda della gravità del quadro clinico <sup>3</sup>.

L'ipotonia generale che li caratterizza colpisce anche la muscolatura bulbare coinvolta nella deglutizione, causando suzione debole e una marcata incoordinazione suzione-respirazione-deglutizione. Con l'andare del tempo, oltre alla difficoltà nell'alimentarsi per via orale, potrà sopraggiungere anche la difficoltà nella gestione della saliva che, se non gestita correttamente, può essere inalata, specialmente nei cambi di postura e negli spostamenti. Anche lo scarso controllo del capo contribuisce allo sviluppo di difficoltà nell'alimentazione, limitando l'adozione di posture compensatorie che potrebbero rendere più sicura la deglutizione.

Spesso è il genitore che segnala al Pediatra di Famiglia il senso di affaticamento del bambino durante l'allattamento, più volte interrotto e ultimato a più riprese.

Nelle varie fasi dell'allattamento, il bambino con SMA può presentare, in rapporto alla gravità del quadro clinico, anche dispnea con rientramenti intercostali e allargamento delle pinne nasali, ossia un allargamento delle pareti delle narici che tendono ad afflosciarsi l'una sull'altra ostruendo la narice.

L'item aggiuntivo composito (es. pianto flebile, affaticamento durante l'allattamento, difficoltà di suzione) può verificarsi in uno o più caratteristiche a seconda della gravità di malattia. Pertanto, il Pediatra di Famiglia che riscontra anche uno solo di questi aspetti deve segnalare il sospetto di SMA al centro di riferimento (Centri di Neuropsichiatria Infantile del territorio).

### I sintomi chiave di una difficoltà di alimentazione da parte del bambino <sup>2,3</sup>:

- Necessità di tempi dei pasti prolungati;
- Scarso incremento ponderale;
- Affaticamento durante l'alimentazione;
- Colpi di tosse durante o subito dopo la deglutizione;
- Episodi acuti di soffocamento durante l'alimentazione.

#### Red flags della motricità a 3 mesi (60-90 giorni)

- Difficoltà a mantenere il capo in asse con il tronco (per 20 secondi circa)
- Pianto flebile e/o affaticamento durante l'allattamento e/o difficoltà di suzione (item aggiuntivo)
- Regressione di una capacità motoria rispetto al controllo precedente (item aggiuntivo)



A tre mesi, il bambino posto a pancia in giù, è in grado di sollevare e sostenere il capo. Inoltre, in posizione supina, alla manovra di trazione in avanti allinea il capo con il tronco, mostrando una maggiore capacità di controllo dei movimenti sull'asse mediano. Una ipotonia dei flessori anteriori del collo comporta, invece, una chiara retroinclinazione del capo durante tale manovra <sup>8</sup>.

Per meglio esprimere il concetto di forza muscolare impiegato dal bambino nel sostenere il capo, viene suggerito, come dettaglio semeiotico, di valutare il tempo in cui il bambino riesce a sostenere il capo in posizione prona, valore prossimo ai 20 secondi, come osservato nel 90% dei bambini a tre mesi di vita <sup>17</sup>.

Nel caso in cui si osserva un sostegno del capo per un tempo sensibilmente ridotto, non congruo in base all'età, si può sospettare la presenza di un deficit neuromotorio.

Anche a tre mesi di vita è importante verificare la presenza di debolezza muscolare legata alla suzione e all'alimentazione.

I disturbi causati a livello periferico, come la SMA, sono condizioni degenerative in cui si verifica un rallentamento o una regressione delle tappe di sviluppo attese <sup>18</sup>.

Per regressione motoria si intende la perdita da parte

del paziente delle abilità nel compiere i movimenti già acquisiti e osservati nei controlli precedenti. La regressione motoria, quindi, deve essere considerata una *red flag* e può rappresentare un item aggiuntivo di osservazione a conferma del sospetto di SMA in tutte le tappe evolutive esaminate nei Bilanci di Salute.

#### Red flags della motricità a 6 mesi (150-180 giorni)

- Difficoltà a stare seduto con sostegno
- Non cerca di avvicinare le mani a oggetti e persone, non riesce ad afferrare un oggetto con entrambe le mani
- Non si mette su un fianco e non rotola (item aggiuntivo)
- Regressione di una capacità motoria rispetto al controllo precedente (item aggiuntivo)



Intorno ai 5-6 mesi di età il bambino è in grado di stare seduto se viene sostenuto da un adulto. La posizione seduta richiede forza muscolare e allena la capacità di sostenere la testa e il tronco per il passaggio evolutivo successivo alla posizione eretta. Il sostegno al bambino viene, quindi, fornito a livello delle anche per permettere al bambino di reggere il tronco da solo.

Nel bambino con uno scarso tono muscolare, come nel caso della SMA, il tronco in posizione da seduto appare molto flesso.

All'età di 6 mesi, inoltre, il bambino inizia a girarsi su un fianco (*pivoting*) e a passare dalla posizione prona a supina e viceversa. Questo movimento, detto *rolling*, aiuta a rafforzare i muscoli del bacino e del tronco coinvolti in altri movimenti come, ad esempio, passare

alla posizione eretta. Il *rolling* rappresenta la prima esperienza del bambino di utilizzo dei movimenti di tutto il corpo in maniera indipendente e propositiva e rafforza tutti i muscoli coinvolti nelle successive tappe evolutive come quelli di bacino, tronco e braccia (posizione seduta, sollevamento da terra e passaggio a posizione eretta). Il *rolling*, infine, contribuisce allo sviluppo dell'apparato vestibolare (equilibrio). L'impossibilità del bambino di girarsi su un fianco e rotolare può segnalare una debolezza muscolare a livello di fianchi e tronco, per cui è importante considerare tale abilità come un item aggiuntivo per una conferma del sospetto di SMA.

### Red flags della motricità a 9 mesi (240-270 giorni)

- Non sta seduto e non si sposta in autonomia
- Non si solleva su mani e ginocchia in autonomia e non mantenere la posizione sui 4 arti (item aggiuntivo)
- Regressione di una capacità motoria rispetto al controllo precedente (item aggiuntivo)



Il termine "autonomia" indica la capacità del bambino di spostarsi per terra senza alcun sostegno, strisciando o gattonando. I neonati imparano a sedersi in modo autonomo solo dopo aver sviluppato la forza e il controllo necessari per mantenere la testa e il tronco dritti e fermi. Per tale motivo, i bambini affetti da SMA 1 non acquisiscono mai la capacità di stare seduti in autonomia.

Il periodo compreso tra il 9° e il 12° mese rappresenta una fase evolutiva particolarmente sensibile in rapporto all'identificazione tempestiva di numerosi disturbi del neurosviluppo e/o danni neurologici (es. emiparesi). A 8-10 mesi, una volta raggiunto un equilibrio stabile da seduto, il bambino inizia a passare dalla posizione seduta a quella quadrupedica<sup>16</sup>. La quadrupedia indica la capacità del bambino di cambiare postura sorreggendo, nella nuova posizione, il proprio corpo con gli arti superiori e inferiori.

L'osservazione di tale abilità permette di valutare il tono e la forza muscolare del bambino. Per tale motivo, in caso di sospetto di SMA si dovrebbe procedere alla valutazione dell'item aggiuntivo sulla capacità del bambino di sollevarsi su mani e ginocchia e di mantenersi sui 4 arti. Nel bambino con SMA, già dopo i sei mesi di età sono rilevabili le prime manifestazioni di ipotonia e debolezza muscolare prevalentemente agli arti inferiori, che possono determinare una incapacità del bambino ad assumere una posizione stabile sui 4 arti.

### Red flags della motricità a 12 mesi (150-180 giorni)

- Non fa passaggi di posizione e non si alza in piedi con appoggio
- Alza un braccio mentre si tiene su mani e ginocchia (item aggiuntivo)
- Regressione di una capacità motoria rispetto al controllo precedente (item aggiuntivo)



Con il termine "passaggi di posizione" si esprime la capacità del bambino di modificare la sua posizione nello spazio, senza essere sostenuto durante i suoi movimenti attivi per i quali utilizza un'adeguata forza muscolare. Intorno ai 12 mesi, infatti, il bambino inizia ad arrampicarsi, sollevarsi e spostarsi appoggiandosi agli oggetti, ricercando una condizione di equilibrio che gli permetterà di conquistare la stazione eretta e liberare le mani dall'appoggio per dedicarle allo sviluppo delle abilità manuali e l'affinamento della motricità fine.

Il bambino si solleva mettendosi prima in ginocchio e poi prendendo la posizione del "cavalieri servente", con un ginocchio a terra e l'altra gamba flessa in appoggio sul piede. Da questa posizione, spinge sui suoi piedi aggrappandosi con le mani a un supporto, fino a raggiungere la posizione eretta.

Tutte queste abilità esprimono la coesistenza di un normale tono e forza muscolare del tronco e degli arti inferiori. L'abilità del bambino di sollevare un braccio per afferrare un oggetto posto all'interno del suo campo

di azione, mantenendo la posizione quadrupedica, in particolare, rappresenta un item aggiuntivo di osservazione in caso di sospetto di SMA.

I 12 mesi possono rappresentare un'età in cui la malattia di tipo 2 (SMA 2) può essere clinicamente evidenziata, con la comparsa di regressioni di comportamenti acquisiti in periodi evolutivi precedenti (es: ha acquisito capacità di stare seduto in autonomia ma non si sposta o non si mette in ginocchio). La difficoltà ad acquisire l'abilità a sollevarsi da terra a 12 mesi o successivamente, quindi, dovrà essere attentamente valutata, evitando, in tali condizioni, il termine di "Bambino Pigro".

### Red flags della motricità a 18-24 mesi

- Non cammina da solo/a, non calcia la palla o altro oggetto
- Non si alza da terra senza alcun sostegno
- Deambula fisso/a sulle punte/cade di frequente (item aggiuntivo)
- Non scende le scale con lo stesso piede reggendosi al corrimano/non saltella a piedi uniti (item aggiuntivo)
- Regressioni di una capacità motoria rispetto al controllo precedente (item aggiuntivo)



A 18 mesi di età, il bambino dovrebbe sedersi, stare in piedi e camminare in modo indipendente. Lievi ritardi motori non rilevati nel Bilancio di Salute dei 9 mesi, in questa tappa evolutiva possono essere più evidenti<sup>19</sup>. Per poter orientare meglio l'osservazione del pediatra, è necessario descrivere le modalità con cui completa il movimento di alzarsi da terra senza sostegno. In presenza di traiettorie normali del neurosviluppo, tale movimento viene compiuto "facilmente": il bambino si solleva simultaneamente con i 4 arti e passa, quindi, dalla postura mani-ginocchio a quella mani-piedi. Il bambino a 18 mesi, posto al cento della stanza e senza alcun sostegno intorno, abitualmente dalla posizione quadrupedica si accovaccia con le braccia a terra e si spinge

"a molla" con i 4 arti per sollevarsi in posizione eretta. Il bambino che in questa fase evolutiva ha necessità di sostenersi o di appoggiarsi su sé stesso per alzarsi da terra (segno di Gowers), deve essere attentamente valutato per il sospetto di una malattia neuromuscolare. I due precedenti item presenti sulle schede dei Bilanci di Salute rappresentano già da soli due *red flag* sufficienti per il Pediatra di Famiglia per segnalare un sospetto di SMA a un centro di secondo livello.

Vengono, inoltre, suggeriti due item aggiuntivi di osservazione, per indicare la causa/ordine del problema legato alla deambulazione del bambino:

- Deambulazione fissa sulle punte/caduta frequente. La deambulazione fissa sulle punte (*toe walking*) è un segnale di allerta da non sottovalutare, così come le cadute frequenti. Le cadute frequenti, infatti, vengono spesso riscontrate nei pazienti affetti da SMA 3<sup>6</sup>.
- Scende le scale con lo stesso piede reggendosi al corrimano/Saltella a piedi uniti. Sono entrambi movimenti in grado di esprimere in un bambino di questa età una normale forza muscolare, per cui una mancanza di tali abilità deve indurre un sospetto di presenza di una malattia neuromuscolare.

Il bambino affetto da SMA 2, a 18 mesi di età, non deambula e non raggiunge la stazione eretta, o viene persa dopo un breve periodo.

### Red flags della motricità a 36 mesi

- Non sale e scende le scale (con o senza appoggio)
- Deambulazione coordinata senza inciampi né cadute e/o Corre bene seguendo una linea retta e/o Salto con stacco completo dei piedi da terra (item aggiuntivo)
- Regressioni di una capacità motoria rispetto al controllo precedente (item aggiuntivo)



Lo sviluppo delle competenze motorie nel corso dei primi due anni di vita consiste, essenzialmente, nella capacità del bambino di vincere la forza di gravità, solle-

vandosi dalla posizione orizzontale a quella verticale, rimanendo stabilmente in piedi attraverso la ricerca di adeguate strategie motorie che gli consentiranno di deambulare autonomamente senza cadere per terra <sup>17</sup>.

A 3 anni di età il bambino utilizza sempre più spesso gli spostamenti in stazione eretta: impara a correre, a frenare, a cambiare direzione, non flette più le ginocchia per raccogliere un oggetto ed è capace di camminare in linea retta senza perdere l'equilibrio <sup>17</sup>.

In questa età evolutiva nei movimenti del bambino si comincia ad apprezzare una capacità di coordinazione complessa, che richiede un buon equilibrio dinamico e una certa forza muscolare (salita e discesa delle scale, salti, nuoto) <sup>17</sup>.

In aiuto all'osservazione del Pediatra di Famiglia vengono suggeriti item aggiuntivi sulla capacità di deambulare in modo coordinato senza inciampi né cadute e/o di correre bene seguendo una linea retta e/o salto con stacco completo dei piedi da terra. I soggetti affetti da SMA presentano un deficit dell'equilibrio statico e dinamico, con aumentato rischio di cadute. I movimenti suggeriti negli item aggiuntivi richiedono entrambe le capacità, forza muscolare ed equilibrio, presenti contemporaneamente.

### **BE SMArt: costruire insieme l'eccellenza nel riconoscimento della SMA**

I disturbi del neurosviluppo rappresentano, nel loro insieme, una vera emergenza sanitaria e sociale che necessita di interventi diagnostici e terapeutici precoci per evitare che da iniziali condizioni di deficit funzionali si passi, in assenza di interventi mirati, allo sviluppo di gravi disabilità con una sensibile riduzione di potenziali soggetti attivi e impegno di risorse e costi sociali elevati <sup>8</sup>.

Un ritardo del neurosviluppo o l'insorgenza di una patologia neurologica vengono sospettati quando il profilo dello sviluppo ricavato dall'anamnesi e dalla osservazione del bambino deviano in modo importante rispetto alla normale traiettoria di sviluppo. In caso di presenza di un sospetto a una prima visita, la storia dello sviluppo riferita dai genitori è importante per

chiarire se si tratta di una anomalia di tipo evolutivo o non evolutivo.

Molto spesso, infatti, sono i familiari ad accorgersi per primi dei sintomi della SMA (62-84% circa dei casi), seguiti dalla rilevazione da parte del Pediatra di Famiglia o del Neurologo infantile (16-37%) e dagli insegnanti (1%) <sup>6</sup>.

Appare, perciò, importante ottimizzare le competenze di valutazione da parte del pediatra di famiglia che, rinforzate dalle informazioni raccolte dalle osservazioni dei genitori in occasione dei bilanci di salute, possono con maggiore chiarezza e tempestività portare a un riconoscimento precoce dei disturbi neuroevolutivi.

Le anomalie di tipo evolutivo, in genere molto più rare, particolarmente nel primo anno di vita, sono caratterizzate da un graduale deterioramento delle funzioni psicomotorie acquisite, se si tratta di patologie a carico del sistema nervoso centrale, o solo delle funzioni motorie se si tratta invece di una patologia del sistema nervoso periferico o dei muscoli. L'esame del tono e dei riflessi, essendo molto difficile la demarcazione tra normale e anomalo, è più rivolto alla determinazione di determinati patterns patologici (es. spasticità) e richiedono una competenza specifica che è rappresentata dallo specialista di Neurologia Infantile <sup>15</sup>.

Sulla base di dati neurofisiologici e autoptici nei pazienti affetti da SMA, un intervento terapeutico entro i primi 3 mesi sembra avere un impatto sul fenotipo della malattia, mentre meno ottimale risulta il periodo tra 3 e 6 mesi. Tuttavia, le terapie dovrebbero iniziare molto prima della perdita/danno dei motoneuroni.

Recenti studi clinici su bambini affetti da SMA di tipo 1 hanno mostrato un più rapido raggiungimento delle tappe motorie e una diminuzione della gravità della malattia quando la terapia è stata somministrata in tenera età e precocemente nel corso della malattia (entro le prime 2 settimane - 1 mese di vita) <sup>11</sup>.

Una diagnosi precoce di SMA permetterebbe una presa in carico precoce del paziente SMA da parte del team multidisciplinare consentendo il raggiungimento di un beneficio terapeutico ottimale.

Il Pediatra di Famiglia è l'esperto della "normalità" del bambino: per tale motivo egli è in grado di riconoscere gli aspetti che ne caratterizzano il fisiologico sviluppo, pur all'interno delle soggettive variabilità inter-individuali <sup>17</sup>.

Nel contesto assistenziale italiano, caratterizzato dalla presenza capillare del Pediatra di Famiglia, l'intervento più adeguato per un approccio che privilegi il riconoscimento precoce di tali malattie, è rappresentato dalla valorizzazione dei Bilanci di Salute. La valutazione clinica attraverso i Bilanci di Salute costituisce, pertanto, l'ambito più naturale e funzionale per l'implementazione di nuove strategie longitudinali condivise, codificate e uniformi di intervento osservazionale del neurosviluppo da estendere a tutta la popolazione target <sup>17</sup>.

Nel presente lavoro, condotto da un team multidisciplinare costituito da Pediatri di famiglia, specialisti di Neuropsichiatria Infantile per la cura delle Malattie Neuromuscolari ed esperti nella gestione della SMA, sono stati identificati degli item aggiuntivi e dei dettagli descrittivi con l'obiettivo di sviluppare un algoritmo che permetta al Pediatra di Famiglia, in caso di sospetta SMA, di indirizzare i genitori e il bambino verso i servizi sanitari localmente deputati alla formulazione della diagnosi (Servizi di Neuropsichiatria infantile, Centri specialistici per le malattie neuromuscolari infantili, Presidi di Rete Nazionale (PRN), strutture di riferimento per le malattie rare) per una presa in carico quanto più tempestiva <sup>20</sup>.

Il presente algoritmo si pone l'obiettivo di facilitare l'attività professionale del Pediatra di Famiglia selezionando i comportamenti salienti da sorvegliare longitudinalmente per identificare tempestivamente i casi sospetti da inviare a visita specialistica. La strategia individuata non aggiunge, quindi, procedure o attività specifiche nell'attività ordinaria del Pediatra di Famiglia impegnato nel Bilancio di Salute, e neppure prevede l'acquisizione di competenze "specialistiche" oltre a quelle pediatriche. Al contrario, gli strumenti aggiuntivi permettono una migliore decodifica delle caratteristiche del neurosviluppo osservate durante i Bilanci di Salute, affinché anche il Pediatra di Famiglia possa trovare nello strumento elementi ulteriori di aiuto. Il Percorso di Revisione dei Bilanci di Salute avviato dalla FIMP nell'ultimo decennio <sup>21</sup>, unitamente alla valorizzazione di item più sensibili per la Sorveglianza Neuroevolutiva <sup>22</sup>, hanno consentito ai Pediatri di Famiglia un approccio più competente e consapevole alle tematiche sul neurosviluppo, favorendo, tra l'altro, l'utilizzo di un linguaggio che maggiormente si adatta a progetti e percorsi condivisi con l'Area della Neuropsichiatria Infantile, presupposto essenziale per ottimizzare tempi di diagnosi e interventi tempestivi. Le schede di valutazione del neurosviluppo, integrate dei dettagli descrittivi del comportamento osservato e dei nuovi item aggiuntivi proposti in questo lavoro, potrebbero diventare uno strumento di comunicazione tra Pediatria e Neuropsichiatria.

#### **Segni che i medici devono presentare ai parenti/caregiver del bambino come meritevoli di segnalazione immediata <sup>12</sup>**

- Cambiamento significativo nel movimento, alimentazione o ritmo respiratorio del bambino
- Cambiamento di voce / pianto debole
- Aumento della fatica senza aumento dell'attività
- Problemi di alimentazione nei bambini piccoli o neonati
- Declino o perdita di funzionalità nelle capacità motorie acquisite in precedenza o incapacità di mostrare progressi nelle capacità motorie attese
- Respirazione addominale
- Mancata crescita

## Conflitti di interesse

RM è *principal investigator* in studi clinici farmacologici rivolti all'atrofia muscolare spinale e sponsorizzati da Roche, Biogen, Novartis, Novartis Gene Therapies; ha ricevuto compensi per le attività di consulente scientifico e partecipazione ad Advisory Board da parte delle stesse società.

## Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Alessandra Gilardini, Medical Writer, McCann Health Italia per il supporto di scrittura e di editing nel manoscritto.

## Finanziamenti

Il lavoro editoriale e di medical writing è stato reso possibile dal supporto non condizionante di Novartis Gene Therapies.

## Bibliografia

- 1 Marcellusi A, Bini C, Casiraghi J, et al. Cost of illness of spinal muscular atrophy (SMA) in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess* 2019;1-12. <https://doi.org/10.1177/2284240319867662>
- 2 Roper H, Quinlivan R, Workshop Participants. Implementation of “the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy” when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Arch Dis Child* 2010;95:845-9.
- 3 Wang CH, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22:1027-49.
- 4 Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews* 2019;20:e437-e451.
- 5 Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy - New phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis* 2020;7:1-13.
- 6 Pera MC, Coratti G, Berti B, et al. Diagnostic journey in spinal muscular atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One* 2020;15:e0230677.
- 7 Sleigh JN, Gillingwater TH, Talbot K. The contribution of mouse models to understanding the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Dis Model Mech* 2011;4:457-67.
- 8 Doria M, Rachele C. Riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo: il ruolo del Pediatra di Famiglia. *Il Medico Pediatra*, 22/10/20. [www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/wp-content/uploads/2020/10/Documento\\_PeterPan\\_final.pdf](http://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/wp-content/uploads/2020/10/Documento_PeterPan_final.pdf)
- 9 Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015;51:157-67.
- 10 Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2015;53:293-300.
- 11 Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol* 2018;55:6307-6318.
- 12 Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5:145-158.
- 13 Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018;20:608-613.
- 14 Camera dei Deputati. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021. C. 1334 Governo. Pubblicato il 3 dicembre 2018. <https://documenti.camera.it/leg18/resoconti/commissioni/bollettini/pdf/2018/12/03/leg.18.bol0105.data20181203.com05.pdf>
- 15 Pezzani M. Bilancio dello sviluppo psicomotorio nel primo anno di vita. *Rivista di Pediatria Preventiva e Sociale- Nipiologia* Gennaio-Giugno 1983;33:55-62.
- 16 Noritz GH, Murphy NA, Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays: early identification and evaluation. *Pediatrics* 2013;131:e2016-e2027.
- 17 Doria M, Annichiarico G, Rachele C, et al. Position Paper Progetto Peter PaN. Raccomandazioni per il riconoscimento precoce delle malattie neuromuscolari (focus sulla Distrofia Muscolare Duchenne). *Il Medico Pediatra* 2019;28(Supp 1):1-8.
- 18 Lurio JG, Peay HL, Mathews KD. Recognition and management of motor delay and muscle weakness in children. *Am Fam Physician* 2015;91:38-44.
- 19 Council on Children With Disabilities. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405-20.
- 20 Annichiarico G. Malattie rare: conoscenza, cambiamento, cura. Le scelte della FIMP. *Il Medico Pediatra* 2018;(1):8-12.
- 21 Porto A, Rachele C. Verso un nuovo modello assistenziale. Commissione Igiene e Sanità del Senato, 13 febbraio 2014. [www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento\\_evento\\_procedura\\_commissione/files/000/000/917/Dott.\\_Rachele.pdf](http://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/000/917/Dott._Rachele.pdf)
- 22 Gangemi M, Rachele C. Ruolo dei Pediatri di famiglia nel riconoscimento precoce e nella presa in carico dei Disturbi dello Spettro Autistico in età evolutiva. Rapporti ISTISAN Istituto Superiore di Sanità 17/16. [www.iss.it/documents/20126/45616/17\\_16\\_web.pdf/180e0642-b28c-cc3d-d59-a3204227b896?t=1581099285972](http://www.iss.it/documents/20126/45616/17_16_web.pdf/180e0642-b28c-cc3d-d59-a3204227b896?t=1581099285972)