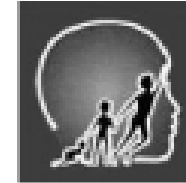




SIMFER Sezione  
di Riabilitazione  
Infantile



SINPIA  
Sezione di  
riabilitazione

# Linee guida per la presa in carico dei pazienti SMA

Enrico Bertini, MD  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' IRCCS  
Roma



# Atrofia Muscolare Spinale

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è un'affezione geneticamente determinata caratterizzata da una precoce degenerazione dei motoneuroni spinali che ha come effetto una l'instaurarsi di una progressiva atrofia muscolare e debolezza



**Mai seduto**

## Epidemiologia

- Incidenza: 1 in 6,000 a 10,000 nati
- 2° malattia recessiva che più frequentemente colpisce i bambini (dopo la fibrosi cistica)
- Frequenza dei portatori valutata intorno a 1:35-1:50 nella popolazione generale



**Mai in piedi**

Lo spettro clinico varia da una malattia ad mortalità neonatale ed infantile fino alla insorgenza in età adulta con debolezza moderata.

Il test diagnostico che evidenzia una delezione omozigote del gene SMN1 (oppure una conversione genica di SMN1 in SMN2) ha un'alta sensibilità (95%) e quasi 100% di specificità.



**In piedi e cammina**

# Atrofia Muscolare Spinale - Trattamento

Nessun trattamento e' disponibile per la cura della SMA, anche se si sono affacciati in questi ultimi anni numerosi potenziali trattamenti.

Ai notevoli progressi nella comprensione patogenetica della SMA non sono corrisposti simili sviluppi nella presa in carico della SMA.

La variabilità nella pratica medica e la differenze nelle risorse familiari creano una disparità nei risultati clinici e questo certamente interferisce con possibili risultati clinici in futuri trials clinici.

Attuali studi controllati hanno dimostrato che alcune procedure di presa in carico aumentano la sopravvivenza e migliorano la qualità della vita.

# Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia

Ward, S et al.

Thorax 2005;60:1019-1024

## **Hypothesis:**

Long term non-invasive ventilation (NIV) reduces morbidity and mortality in patients with neuromuscular and chest wall disease with hypercapnic ventilatory failure

## **Methods & Design:**

48 patients with congenital neuromuscular or chest wall disease aged 7–51 years and vital capacity <50% predicted underwent overnight respiratory monitoring.

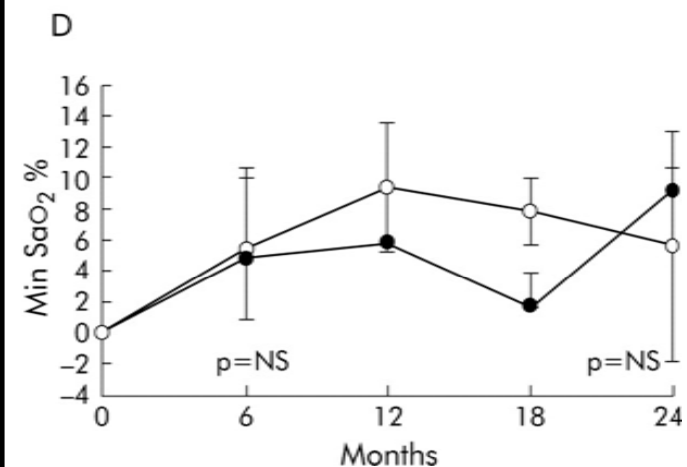
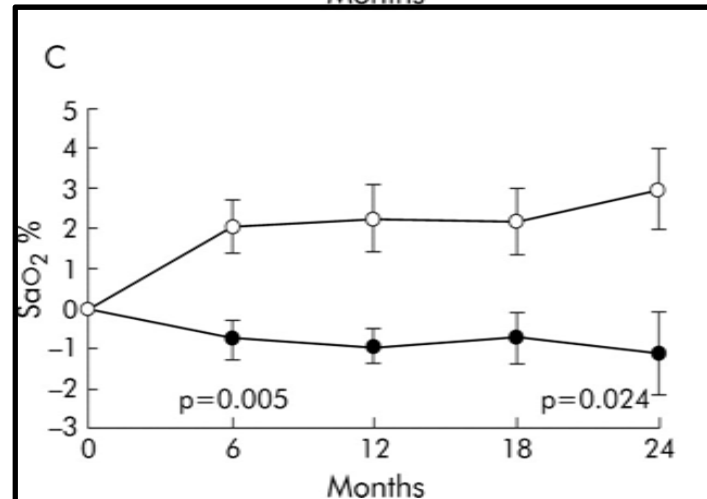
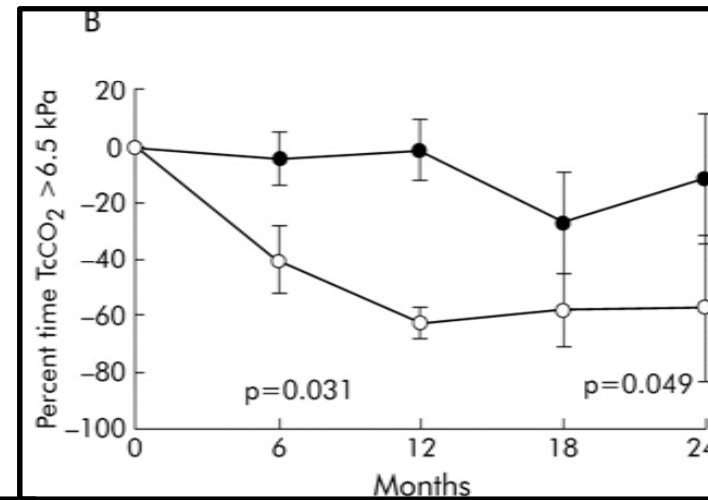
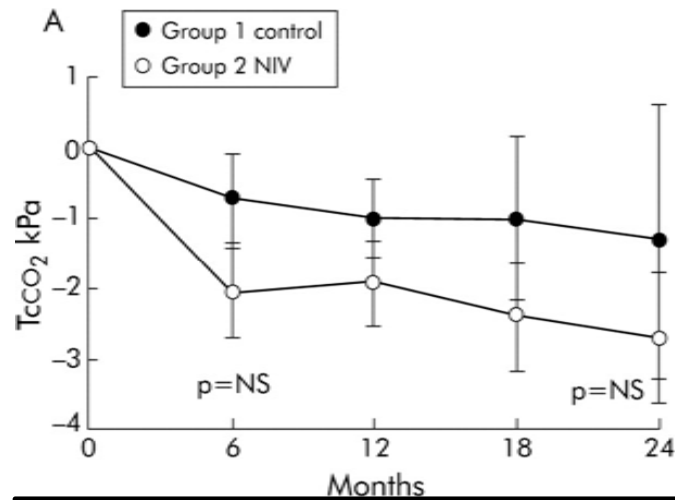
26 patients with daytime normocapnia and nocturnal hypercapnia were randomised to either nocturnal NIV or to a control group without ventilatory support.

NIV was started in the control group if patients fulfilled preset safety criteria.

# RESULTS

Peak nocturnal transcutaneous carbon dioxide tension ( $TcCO_2$ ) did not differ between the groups

The mean (SD) percentage of the night during which  $TcCO_2$  was  $>6.5$  kPa decreased in the NIV group ( $-57.7$  (26.1)%) but not in controls ( $-11.75$  (46.1)%);  $p = 0.049$ , 95% CI  $-91.5$  to  $-0.35$ ).



Mean (SD) arterial oxygen saturation increased in the NIV group ( $+2.97$  (2.57)%) but not in controls ( $-1.12$  (2.02)%);  $p = 0.024$ , 95% CI  $0.69$  to  $7.5$ ).

# The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1

M. Oskoui, MD<sup>1,2</sup>, G. Levy, MD, MS<sup>3</sup>, C.J. Garland<sup>4</sup>, J.M. Gray<sup>4</sup>, J. O'Hagen, DPT<sup>1,2</sup>, D.C. De Vivo, MD<sup>1,2</sup>, P. Kaufmann, MD, MSc<sup>1</sup> *Neurology*, 69: 1931-6, 2007

**Background:** Non-invasive ventilation has become increasingly available to spinal muscular atrophy (SMA) patients since the early 1990's. This is expected to have improved survival for SMA type 1 patients.

**Objective:** To assess changes in survival in patients with SMA type 1 between 1980 and 2006.

**Methods:** De-identified, family-reported data from participants in the International Spinal Muscular Atrophy Patient Registry were used, and obtaining additional clinical information through a mail-in questionnaire. 150 with SMA type 1 were included in the analysis. Survival of patients born in 1995-2006 (n=79) was compared to that of patients born in 1980-1994 (n=71).

**Results:** Patients born in 1995-2006 had significantly increased survival compared to those born in 1980-1994 (log-rank test,  $p < 0.001$ ). In a Cox model, patients born in 1995-2006 had a 70% reduction in the risk of death compared to those born in 1980-1994. However, when controlling for demographic and clinical care variables, year of birth was no longer significantly associated with age at death, **while ventilation for more than 16 hours/day, use of mechanical insufflation-exsufflation device, and gastrostomy showed a significant effect in reducing the risk of death.**

**Conclusion:** Survival in SMA type 1 patients has increased in recent years, in relation to the growing trend towards more **proactive pulmonary and nutritional care.**

# Presa in carico della SMA

La **SMA** e' una malattia neurodegenerativa e richiede un approccio multi-disciplinare

L'International Standard of Care Committee (SCC) for SMA e' stato formato dall' International Coordination Committee (ICC) nel 2005 con l'obiettivo di stabilire una guida pratica di riferimento per la presa in carico del paziente SMA

Dodici membri del comitato hanno lavorato con più di 60 esperti in SMA mediante teleconferenze , e-mail, Delfi survey e 2 riunioni plenarie per acquisire consenso in 5 aree:

- Diagnostica/
- Pneumologia
- Nutrizione/Gastroenterologia
- Ortopedia/Riabilitazione
- Cure Paliative



## Journal of Child Neurology

<http://jcn.sagepub.com>

---

### **Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy**

Ching H. Wang, Richard S. Finkel, Enrico S. Bertini, Mary Schroth, Anita Simonds, Brenda Wong, Annie Aloysius, Leslie Morrison, Marion Main, Thomas O. Crawford, Anthony Trela and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care  
*J Child Neurol* 2007; 22; 1027

# Standard Internazionali di presa in carico (cura) ed assistenza



<http://www.treat-nmd.eu/healthcare/downloads/downloads/>

[http://www.treat-nmd.eu/userfiles/file/general/SMA\\_SOC\\_IT.pdf](http://www.treat-nmd.eu/userfiles/file/general/SMA_SOC_IT.pdf)

# Dati ottenuti elaborando pareri esperti

Il consenso qualitativo si usa quando i dati storici non sono disponibili o quando i tempi sono prevedibilmente lunghi.

Le linee guida ottenute mediante la Evidence Based Medicine si acquisiscono mediante trials randomizzati e controllati.

Il consenso qualitativo utilizza pareri di esperti raccolti in vari modi: (Evidenced based, Esperti singoli vs. Esperti multipli, Brainstorming, metodologia Delphi, metodologia Nominal Group Technique).

La raccolta di pareri esperti deve essere condotta con metodologia per evitare bias

# Dati ottenuti elaborando pareri esperti

Il metodo Delphi: organizzare la raccolta di dati da un gruppo di pareri esperti senza ricorrere a riunioni, evitando una interazione diretta.

*Il metodo Delfi : denominato dal famoso Oracolo che profetizzava nell'antica città di Delfi.*



# Dati ottenuti elaborando pareri esperti

La ricerca ha dimostrato come sia il metodo Delphi che la Nominal Group technique, sono metodi di consenso affidabili

E si risparmia tempo.....



# Procedura Delphi - SCC

- Completare un questionario di domande con risposte a scelta libera
- Da queste risposte si esegue un'analisi di frequenza delle risposte e sulla base di queste si formula una seconda serie di domande piu' specifiche e focalizzate
- A chi risponde a questa serie di domande e' richiesto di stabilire ordine di priorità mediante una scala da 1 a 6 o 7 punti
- Le risposte che hanno una media da 4.0 in su con deviazione standard sotto a 1.0 vengono definite come area di consenso
- Il consenso finale delle opinioni viene accettato dal gruppo (riunione plenaria aperta)



# Aree assistenziali principali di intervento

La cura dei pazienti con SMA coinvolge piu' discipline specialistiche che devono agire di concerto secondo protocolli condivisi.

- Diagnostica
- Pneumologia
- Ortopedia
- Nutrizione

Prevenzione e gestione

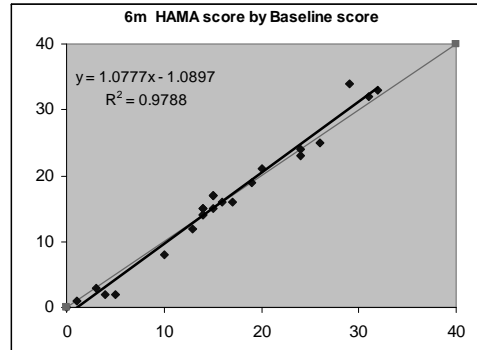
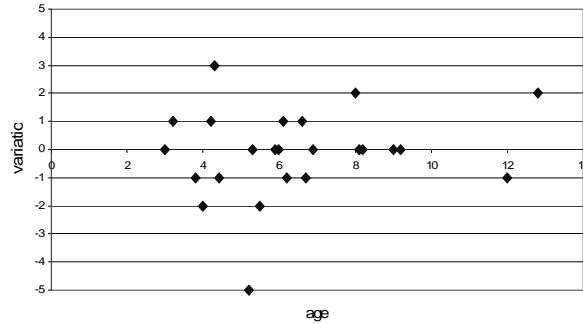
Bambini che non siedono

Bambini che stanno solo seduti

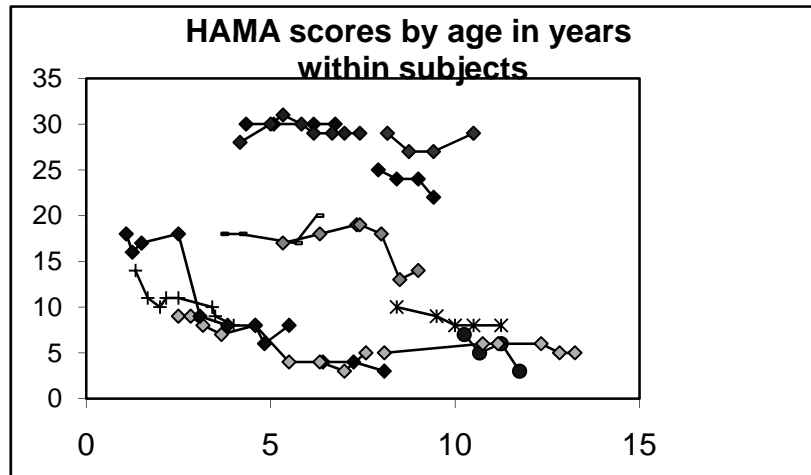
Pazienti che camminano

# SMA e' una malattia progressiva

## 6 m (24 p SMA II)



## 6 m (19 p SMA II)



## Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCr)

WMS 12 Taormina 2007

## 12 m (100 p SMA 2 and SMA 3)

- ✓ Non change of GMFM
- ✓ No change of FVC
- ✓ No change of MUNE

## 4 y (168 p SMA from 6 centers)

Barois et al., 2005

Significant worsening (~20%)

- ✓ Muscle strength
- ✓ Muscle function index
- ✓ Respiratory index

Importanza di acquisire elementi prognostici dalla storia naturale per stabilire e concordare un adeguato piano d'intervento medico

## Bambini che non siedono (SMA 1)

	Cluster 1 (N=8)	Cluster 2 (N=25)	Cluster 3 (N=5)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<b>Reduced fetal movements</b>	0 (-)	5 (20)	5 (100)
<b>Respiratory distress at birth</b>	0 (-)	0 (0)	5 (100)
<b>Neonatal neurological signs</b>	0 (-)	16 (64)	5 (100)
<b>Head control</b>	8 (100)	4 (16)	0 (0)
<b>Sits with support</b>	3 (38)	0 (0)	0 (0)
<b>Mean survival* (sd)</b>	<b>21.4 (13.9)</b>	<b>7.5 (3.7)</b>	<b>3.6(1.6)</b>
<b>Median survival* (IQR°)</b>	<b>15 (16.4)</b>	<b>6 (3.5)</b>	<b>4 (2.5)</b>

endpoint of death  
or >16 hours ventilation  
**PROACTIVE**

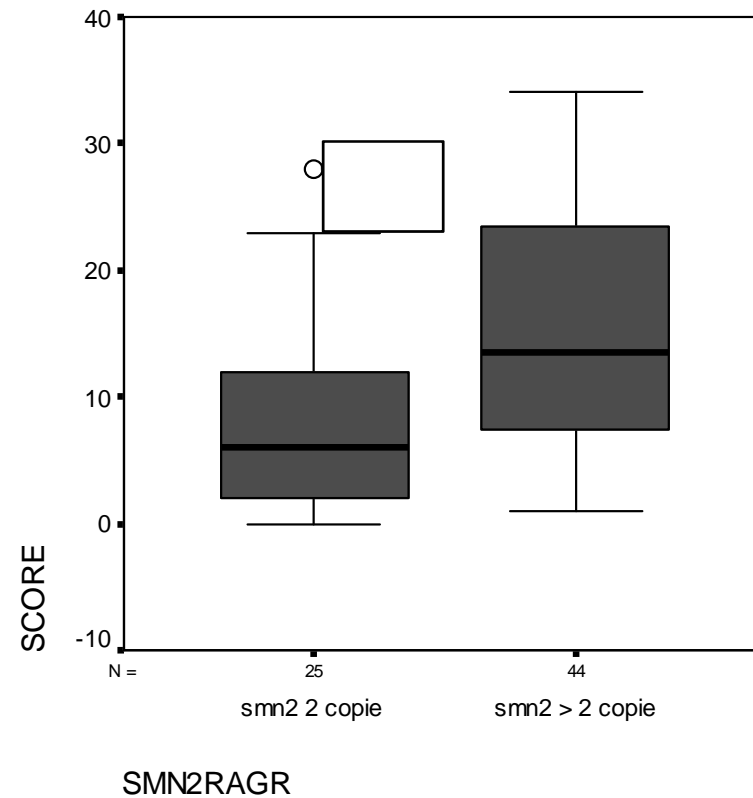
(Oskoui et al, 2007):  
Time to 50% survival : ~25 months,  
Median survival: **24 months.**

endpoint of death  
**PALIATIVE**

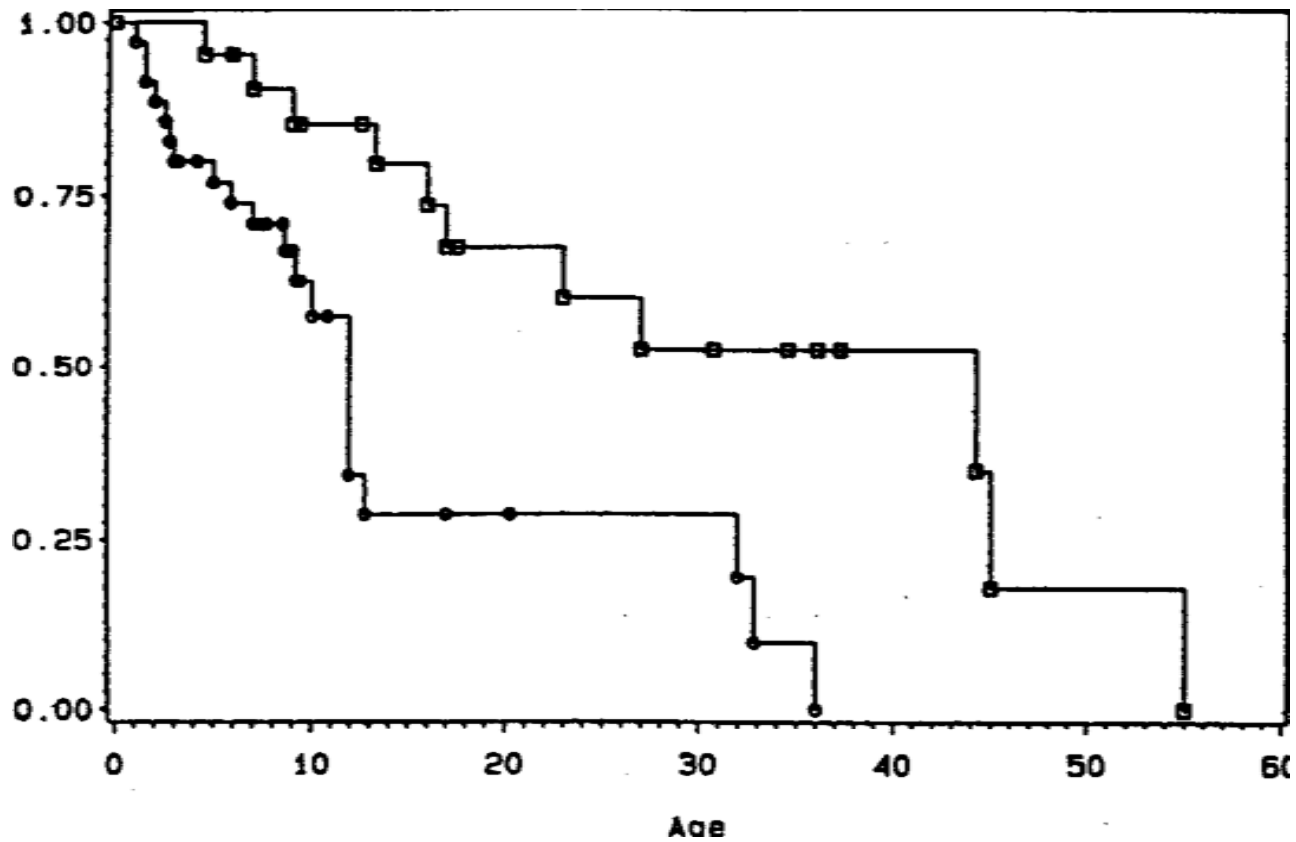
(Cobben et al., 2008)  
Time to 50% survival: ~6.2 months  
Median survival: **5.9 months.**

# Il numero di copie di SMN2 si correla con il grado di severita' della malattia umana

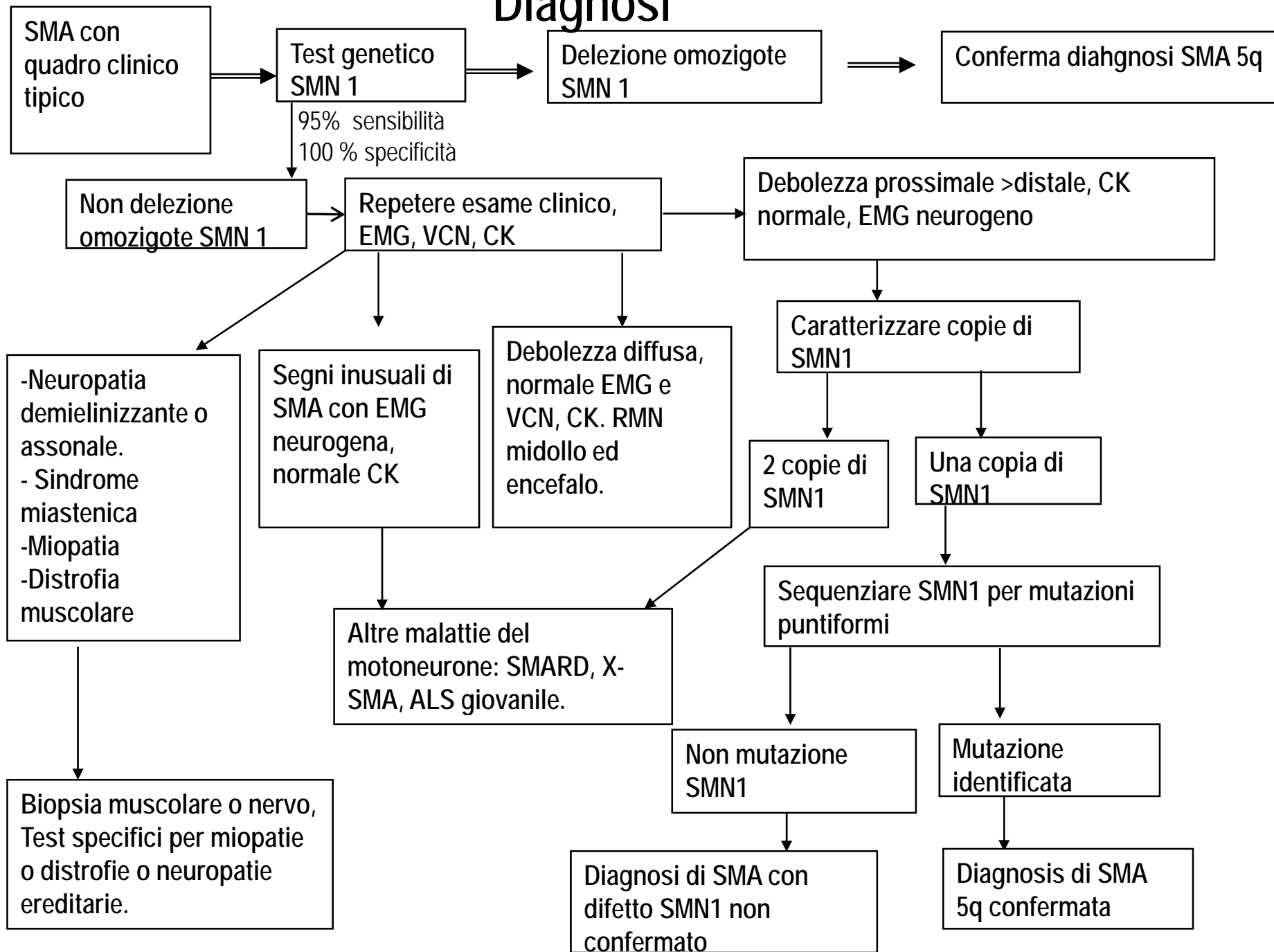
87 pazienti con SMA II  
Hammersmith score  
Correlato a N\* di copie  
di SMN2



# Bambini che camminano (SMA 3)



# Diagnosi



# Pneumologia (funzione respiratoria)

Causa principale di morbidity e di mortalità nella SMA  
Essenziale per la qualità della vita e sopravvivenza

Problemi principali da monitorizzare e controllare:

- Tosse debole (FVC) ↔ Disturbi di deglutizione
- Infezioni respiratori ricorrenti
- Deformazione toracica
- Ipoventilazione nel sonno

Bambini che non siedono

Bambini che stanno solo seduti

Bambini che camminano

# Pneumologia (funzione respiratoria)

## Trattamento e monitoraggio preventivo

- FKT respiratoria
- Prescrizione del saturimetro O<sub>2</sub> (SMA1 e SMA2).
- Utilizzo del BiPAP come trattamento preventivo
- Utilizzo della Cough Machine come trattamento preventivo
- Polisonnografia
- Sorveglianza: misure periodiche della FVC per monitorizzare la progressione della debolezza dei muscoli respiratori (MIP, MEP, PCF)
- Cadenza dei controlli (SMA1: 1-3 mesi; SMA2: 6 mesi; SMA3: 6 mesi-1 anno)



# Pneumologia (funzione respiratoria)

## Gestione dell'insufficienza respiratoria

Un volta che la FVC < 40% al valore predetto allora sono necessarie misurazioni della ossimetria transcutanea notturna per confermare una insufficienza ventilatoria notturna.

- Profilassi delle infezioni respiratorie dopo caduta della FVC (instaurare prontamente una terapia antibiotica).
- Controllo delle secrezioni bronchiali (in/exsufflator)
- Gestione della ipoventilazione notturna (ventilazione non-invasiva)

## Trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta

- Centri di Rianimazione esperti per età pediatrica
- Capacità di applicazione della metodologie della respirazione non-invasiva dopo estubazione



# Pneumologia (funzione respiratoria)

## Argomenti per ricerche future

- Progressi nella possibilità' di rendere pervie le vie aeree
- Progressi per migliorare la mobilizzazione delle secrezioni (broncodilatatori e steroidi)
- Acquisire riferimenti di correlazione peso/età per i supporti ventilatori

# Ortopedia

- Riabilitazione
- Valutazione funzionale  
(scale di funzione motoria)
- Misure di forza muscolare
- Densitometria ossea
- Ortesi
- Chirurgia



Prevenzione e gestione

Bambini che non siedono

Bambini che stanno solo seduti

Bambini che camminano

# Ortopedia



Bambini che non siedono



Bambini che stanno solo seduti



Bambini che camminano

# Ortopedia/Riabilitazione

Come conseguenza della debolezza muscolare abbiamo con il tempo la formazione di contratture, scoliosi, ridotta mobilità, aumento del rischio di avere dolore, e fratture.

## **Bambini che non siedono**

Unità posturale con ortesi per gli arti, e gestione delle contratture e del dolore, sedia a rotelle con assetti posturali

## **Bambini che stanno solo seduti**

Sedia a rotelle, gestione della contratture e del dolore, terapia riabilitativa ed occupazionale con strategie per il controllo e prevenzione della scoliosi. Terapia chirurgica della scoliosi.

## **Bambini che camminano**

Terapia riabilitativa ed ortesi per la prevenzione delle deformità.

# Ortopedia

Prevenzione e gestione della deformazione della colonna vertebrale e delle contratture

- Fisiochinesiterapia per controllare le contratture asimmetriche degli Achillei ed anche che possono compromettere l'obliquità pelvica
- Docce notturne (AFOs), Idroterapia
- Ortesi ginocchia, caviglia, piede (KAFOs) per prolungare la deambulazione
- Chirurgia per scoliosi (effetti sulla respirazione)
- Sedia a rotelle per conservare mobilità' ed indipendenza



# Ortopedia

## SCOLIOSI

Non abbiamo ancora criteri condivisi sulla tempistica e sul tipo di corsetto da adottare. Si preferiscono corsetti che lascino libera la parete addominale.

Ancora non e' chiaro se l'uso precoce del corsetto sia in grado di ritardare la comparsa della curva scoliotica.

La tempistica della correzione chirurgica deve misurarsi con la progressione della curva scoliotica, con la funzione polmonare, e con la maturità ossea.

Certamente sembra chiaro che la scelta chirurgica deve essere la piu' precoce possibile per evitare una caduta ulteriore della funzione polmonare.



# Ortopedia

## (aree per future ricerche)

- Non vi e' consenso su molti argomenti che riguardano la *best clinical practice* in ortopedia.
- E' opportuno avere conoscenza e termini di confronto sulle varie scuole di pensiero nella prevenzione e trattamento della scoliosi (prevenzione della scoliosi).
- Deve essere approfondito ancora il ruolo della valutazione della densita' ossea ed il trattamento dell'osteopenia.
- Necessario stabilire una valutazione funzionale delle forme ad esordio precoce.

# Nutrizione

- Alimentazione e deglutizione
- Disfunzione gastrointestinale
- Crescita somatica ed obesita'
- Nutrizione in corso di malattie intercorrenti

Prevenzione e gestione

Bambini che non siedono

Bambini che stanno solo seduti

Bambini che camminano

# Nutrizione

## **Bambini che non siedono**

I problemi nutrizionali sono di estrema importanza ed urgenza. Ancora non ne conosciamo bene i confini: formule dietetiche ottimali, tempistica e criteri della gastrostomia, cure nutrizionali durante una malattia acuta intercorrente. Se la malattia si cronicizza abbiamo problemi legati alla debolezza del morso, alle disfunzioni gastrointestinali.

## **Bambini che stanno solo seduti**

I problemi nutrizionali più frequenti in una malattia cronica: sovrappeso/sottoalimentazione, problemi di masticazione e talvolta deglutizione, disfunzioni gastrointestinali.

## **Bambini che camminano**

Le problematiche più ricorrenti riguardano il controllo del sovrappeso (controllo rapporto massa magra/massa grassa).

# Nutrizione



- Sotto-alimentazione ed Obesita'
- Massa magra/massa grassa
- Periodico controllo del peso e delle misure antropometriche
- Controlli periodici con dietista
- Utilizzare sistematicamente il monitoraggio della densita' ossea

# Nutrizione

## (aree per future ricerche)

1. Uso di formule alimentari per contribuire a migliorare il trofismo muscolare (diete iperproteiche).
2. Utilità di determinare la composizione tra massa magra/massa grassa
3. Raccomandare formule alimentari per affrontare i disturbi della beta-ossidazione, specialmente in corso di malattie acute intercorrenti.
4. Utilità di monitorizzare metaboliti della beta ossidazione
5. Gestione della gastrostomia nei bambini che non siedono
6. Cure orali ed odontoiatriche

# Conclusioni

Queste linee guida hanno cercato di rispondere ad una necessità urgente di stabilire delle linee guida condivise per la presa in carico dei pazienti SMA

La SCC ha acquisito consenso su diverse procedure mediche nella SMA, sulle strategie diagnostiche, standardizzazione dei controlli e criteri di intervento terapeutico per ogni area medica

Ancora esistono molte aree in cui non è stato raggiunto un consenso ed attendono studi futuri



# Ringraziamenti

## **Partecipanti alla International Conference on SMA Standard of Care**

Ching H. Wang, M.D.  
Richard S. Finkel, M.D.  
Enrico Bertini, MD  
Mary Schroth, M.D.,  
Anita Simonds, M.D.,  
Brenda Wong, M.D.,  
Annie Aloysius, MRCSLT.  
Leslie Morrison, M.D.,  
Marion Main, MCSP., MA.,  
Thomas O. Crawford, M.D.  
Anthony Trela, B.S.,

Craig T. Albanese, MD, Stanford, CA; Annie Aloysius nee Bagnall, London; Nancy Baugh, RD, Stanford, CA; Enrico Bertini, MD, Rome, Italy; David J. Birnkrant, MD, Cleveland, OH; Anne M. Connolly, MD, Saint Louis, MO; Thomas O. Crawford, MD, Baltimore, MD; Jonathan D. Finder, MD, Pittsburgh, PA; Richard S. Finkel, MD, Philadelphia, PA; Julaine M. Florence, PT, St. Louis, MO; Richard Gee, MPT, Palo Alto, CA; Allan M. Glanzman PT, DPT, PCS, ATP, Philadelphia, PA; Jill Jarecki, PhD, Libertyville, IL; Cynthia Joyce, New York, NY; Kristin J. Krosschell, PT, MA, PCS; Chicago, IL; Nancy L. Kuntz, MD, Rochester, MN; Ian MacLusky, MD, Toronto, Canada; Jo Anne Maczulski, MA, OTR/L, Chicago, IL; Marion Main, MCSP, MA, London, UK; Leslie A. Morrison, MD, Albuquerque, NM; Fabrizio Racca, MD, Torino, Italy; Kirana Rao MS, RD, LD, Cincinnati, OH; Barry Russman, MD, Portland, OR; Mary K. Schroth, MD, Madison, WI; Anita K Simonds, MD, FRCP, London, UK; Kathryn J. Swoboda, MD, Salt Lake City, UT; Jiri Vajsar, MD, MSc, FRCPC, Toronto, Canada; Ching H. Wang, MD, PhD, Stanford, CA; Daniel J. Weiner, MD, Philadelphia, PA; Gail Wiebke, MS, RD, Salt Lake City, UT; Brenda Wong, MBBS, MRCP, Cincinnati, OH; Nanci Yuan, MD, Stanford, CA.