



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA



ELSEVIER

Disponibil online la www.sciencedirect.com

ScienceDirect



www.elsevier.com/locate/nmd

Neuromuscular Disorders (2017)

Diagnosticul și managementul atrofiei musculare spinale: Partea 2: Îngrijirea pulmonară și acută;
medicații, suplimente și imunizări; alte aparate, sisteme și organe; etică

Richard S. Finkel^{a,1}, Eugenio Mercuri^{b,1,*}, Oscar H. Meyer^c, Anita K. Simonds^d, Mary K. Schroth^e,
Robert J. Graham^f, Janbernd Kirschner^g, Susan T. Iannaccone^h, Thomas O. Crawfordⁱ, Simon
Woods^j, Francesco Muntoni^k, Brunhilde Wirth^l, Jacqueline Montes^m, Marion Main^k, Elena S.
Mazzone^b, Michael Vitaleⁿ, Brian Snyder^o, Susana Quijano-Roy^p, Enrico Bertini^q, Rebecca Hurst
Davis^r, Ying Qian^s, Thomas Sejersen^t pentru grupul de îngrijire AMS

^a Nemours Children's Hospital, University of Central Florida College of Medicine, Orlando, USA

^b Paediatric Neurology Unit, Catholic University and Centra Clinico Nemo, Policlinico Gemelli, Rome, Italy

^c Division of Pulmonology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA

^d NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton cS: Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

^e Division of Pediatric Pulmonary, Department of Pediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, American Family
Children's Hospital, Madison, Wisconsin, USA

^f Division of Critical Care, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School,
Boston, USA

^g Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany

^h Division of Pediatric Neurology, Departments of Pediatrics, Neurology and Neurotherapeutics, University of Texas Southwestern Medical Center and
Children's Medical Center, Dallas, USA

ⁱ Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

^j Policy Ethics and Life Sciences Research Centre, Newcastle University, Newcastle, UK

^k Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, London, UK

^l Institute of Human Genetics, Center for Molecular Medicine and Institute for Genetics, University of Cologne, Germany

^m Department of Rehabilitation and Regenerative Medicine and Neurology, Columbia University Medical Center, New York, USA

ⁿ Department of Orthopaedic Surgery, Columbia University Medical Center, New York, USA

^o Department of Orthopaedic Surgery, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

^p Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Unit of Neuromuscular Disorders, Department of Pediatric Intensive Care, Neurology and
Rehabilitation, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Hôpitaux Universitaires Paris-Ile-de-France Ouest, INSERM U1179, University of Versailles
Saint-Quentin-en-Yvelines, France

^q Unit of Neuromuscular & Neurodegenerative Disorders, Dept of Neurosciences & Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Research Hospital,
Rome, Italy

^r Intermountain Healthcare, University of Utah, Salt Lake City, USA

^s SMA Foundation, New York, USA

^t Department of Women's and Children's Health, Paediatric Neurology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Rezumat

Aceasta este cea de-a doua jumătate a unui document din două părți care actualizează recomandările privind standardul de îngrijire pentru atrofia musculară spinală publicate în 2017. Această parte include recomandări actualizate privind managementul pulmonar și problemele privind îngrijirea acută și subiectele care au apărut în ultimii ani, cum ar fi implicarea altor organe în formele severe de atrofia musculară spinală și rolul medicamentelor. Sunt abordate, de asemenea, probleme de ordin etic și alegerea îngrijirii paliative față de asistența medicală. Aceste recomandări devin din ce în ce mai relevante, având în vedere studiile clinice recente și perspectiva că terapiile disponibile pe piață vor schimba rata de supraviețuire și evoluția naturală a bolii.

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membri Asociati: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

©2017 Publicat de Elsevier B.V

Cuvinte cheie: atrofie musculară spinală; îngrijire; pulmonară; acută; nutriție

Vă rugăm să citați acest articol în presă astfel: Richard S. Finkel, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, *Neuromuscular Disorders* (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004

R. S. Finkel et al./Neuromuscular disorders

(2017)

2

* Autor pentru corespondență, Neurologie pediatrică, Universitatea Catolică, Largo Gemelli 8, Roma 00168, Italia. *Adresă de e-mail:* eumercuri@gmail.com (E. Mercuri).

¹ Ambii sunt autori principali.

<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>

0960-8966/©2017 Publicat de Elsevier B.V

1. Introducere

Aceasta este cea de-a doua parte a unui document din două părți destinat actualizării recomandărilor privind standardul de îngrijire publicate în 2007 [1]. Aici este inclusă o actualizare a unora dintre subiectele incluse în publicația anterioară, cum ar fi managementul căilor respiratorii, dar și subiecte care au fost descrise doar succint în publicația inițială, precum îngrijirea acută, implicarea altor organe și probleme de ordin etic. Studii clinice recente [2,3] și aprobarea, în decembrie 2016 de către Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din Statele Unite ale Americii și ulterior, în mai 2017 de către Agenția Europeană pentru Medicamente a primului medicament pentru AMS au dus la includerea unei revizuirii a „medicației” pentru a furniza informații cu privire la medicamentele de cel mai înalt nivel de calitate care au fost utilizate în ultimul deceniu și o scurtă actualizare a noilor abordări terapeutice care devin disponibile. Această actualizare ia de asemenea în considerare modul în care impactul noilor terapii schimbă atitudinea familiilor și a medicilor către o abordare mai proactivă, în special în atrofia musculară spinală (AMS) de tip 1. Ca și în cazul primei părți, această actualizare include rezultatele muncii dedicate a grupurilor de experți

privind fiecare subiect, care, după o revizuire amănunțită a literaturii de specialitate, au utilizat un proces de analiză Delphi pentru a identifica ariile în care dovezile au putut fi extrapolate din literatura de specialitate și pentru a stabili dacă se poate ajunge la un consens în rândul experților. Detaliile despre metodologia utilizată sunt disponibile în prima parte și într-un raport recent al unui atelier de lucru[4].

2. Managementul pulmonar

Este bine cunoscut faptul că atrofia musculară spinală are impact asupra sistemului respirator, care depinde în mare parte de tipul de AMS sau, mai exact, de gravitatea pierderii funcției musculare [5].

3. Persoane care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters)

3.1. Evaluarea

Evaluarea clinică trebuie să se axeze pe o examinare fizică (Tabelul 1). Screening-ul persoanelor care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) pentru insuficiența respiratorie trebuie să includă evaluarea prin

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

pulsoximetrie și capnografie (CO₂ la finalul expirației (EtCO₂) sau CO₂ transcutanat (TcCO₂) în stare de veghe) și utilizarea unui studiu al somnului sau a unei pneumograme cu înregistrarea CO₂ când există o suspiciune minimă de hipoventilație. Datele din literatura de specialitate și opiniile experților susțin utilizarea unui studiu al somnului pentru confirmare atunci când un pacient prezintă tulburări de respirație în timpul somnului sau insuficiență respiratorie și trebuie să utilizeze ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (VNI) [6].

Vizitele la clinică sunt recomandate inițial pentru fiecare perioadă de 3 luni pentru persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) cu AMS.

3.2. *Intervenția*

Vă rugăm să citați acest articol în presă astfel: Richard S. Finkel, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, *Neuromuscular Disorders* (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004

În decursul ultimului deceniu, abordarea privind tratamentul manifestărilor pulmonare ale AMS a trecut de la o abordare reactivă, a tratamentului inițial de susținere a dezobstrucției căilor respiratorii și a ventilației numai când există o indicație clară, spre o abordare proactivă de a introduce aceste terapii la începutul procesului bolii [7]. (Fig. 1). Un terapeut în probleme respiratorii trebuie să fie implicat în inițierea și susținerea dezobstrucției asistate a căilor respiratorii și a intervalului respirator al terapiei prin mișcare.

3.3. *Dezobstrucția căilor respiratorii*

Fizioterapie toracică manuală combinată cu insuflația-exsuflația (de ex.: Cough Assist® sau VitalCough®) trebuie să fie principalul mod de terapie de dezobstrucție a căilor respiratorii și trebuie să fie pusă la dispoziția tuturor persoanelor care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) (Tabelul 1). Datorită importanței managementului agresiv al bolilor respiratorii [6,8-12], tehnicile de dezobstrucție a căilor respiratorii trebuie să fie introduse proactiv la pacienți pe baza evaluării clinice a eficienței tusei sau prin măsurarea

fluxului maxim al tusei (nu este un test efectuat de obicei la sugari) [6]. În momentul inițierii dispozitivelor de asistare a tusei, presiunile insuflației și ale exsuflației trebuie crescute treptat la 30-40 cm H₂O cu presiune pozitivă sau, respectiv, negativă [10], sau, în loc de aceasta, creșterea acestora la presiunea maximă tolerată.

În absența bolii pulmonare parenchimale semnificative cu obstrucția căilor respiratorii mici și a retenției de aer, nu există nici un risc semnificativ de pneumotorax în cazul utilizării tusei asistate. Deși există potențial de aerofagie și distensie gastrică la utilizarea asistării tusei asistate, acest risc și riscul ulterior de aspirație pot fi diminuate în ventilația cu tub de gastrostomă pentru a preveni distensia gastrică.

Deși există raportări de caz care sugerează utilizarea insuflației mecanice sau VNI pentru a preveni distorsiunea peretelui toracic [10,13,14], a existat un consens mai restrâns cu privire la faptul dacă aceasta este întotdeauna o așteptare rezonabilă și asupra detaliilor specifice privind cel mai bun mod de realizare a acesteia (tabelul suplimentar S1).

Aspirația orală cu o pompă mecanică de aspirație și un cateter reprezintă o parte esențială din dezobstrucția căilor respiratorii la persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) și trebuie utilizată la orice pacient cu tuse ineficace.

Terapia cu oscilație a peretelui toracic de înaltă frecvență (Vest) nu îmbunătățește eliminarea secrețiilor în contextul unei tuse ineficace și nici nu îmbunătățește eliminarea secrețiilor.

3.4. *Ventilația*

Ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă (VNI) trebuie să fie utilizată la toți sugarii simptomatici [8-10,14,15] și la persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) înainte de semnele de insuficiență respiratorie, pentru a fi „pregătiți” pentru insuficiență respiratorie, pentru a preveni/minimiza distorsiunea peretelui toracic și pentru a ameliora dispneea.

Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) nu trebuie utilizată pentru a trata insuficiența respiratorie cronică, dar poate fi utilizată temporar cu prudență, pentru a menține volumul pulmonar în repaus (capacitatea reziduală funcțională (CRF)) la pacienții mai

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

tineri care nu pot să se sincronizeze cu ventilatorul în modul VNI și care nu sunt marcat hipercapnici. Această se aplică și în cazul persoane care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) slăbite. Trebuie recunoscut faptul că CPAP poate să obosească pacienții cu AMS și poate interfera cu desprinderea de la utilizarea permanentă a sistemului de ventilație.

Se recomandă cu tărie selecția interfeței și adaptarea la pacient de către un clinician cu experiență, la fel ca în cazul utilizării a cel puțin două interfețe confortabile cu diferite puncte de contact faciale și utilizarea inițială a unei interfețe nazale. La persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) există o susținere puternică pentru inițierea VNI cu ajutorul titrării clinice, axată pe corectarea schimbului de gaze și reducerea efortului respirator.

Ventilația prin traheostomie este o opțiune la pacienții selectați la care VNI este insuficientă sau nu funcționează sau dacă nu există nicio interfață eficientă pentru asigurarea ventilației. Aceasta trebuie să fie o decizie axată individual pe starea clinică, prognostic și calitatea vieții, bazată pe discuția cu familia.

3.5. Medicațiile

Bronhodilatatoarele nebulizate trebuie să fie disponibile dacă există suspiciunea de astm. Mucoliticele nebulizate, soluție hipertonică salină 3% sau 7% sau α -

Tabelul 1

Recomandările privind evaluarea pulmonară, intervenția și gestionarea

	Evaluare	Intervenție	Considerații privind îngrijirea
Persoane care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters)	Examen fizic Evaluarea hipoventilației (CO ₂ la finalul expirației) Studiu al somnului sau pneumograme la toți pacienții simptomatici sau pentru a determina dacă un pacient trebuie să inițieze VNI Evaluarea clinică a refluxului gastroesofagian	Dezobstrucția căilor respiratorii de susținere Aspirația orală Fizioterapia/terapia respiratorie trebuie implementată imediat: Terapia toracică manuală Insuflator/exsuflator de expectorație Ventilație de susținere cu VNI pe două niveluri la pacienții simptomatici	Evaluările trebuie efectuate inițial cel puțin la fiecare 3 luni, apoi la fiecare 6 luni Susținerea dezobstrucției căilor respiratorii cu aspirație oronazală, fizioterapie/terapie respiratorie și tuse asistată este esențială pentru toate persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) cu tuse ineficace Ventilația trebuie începută la toți pacienții simptomatici. Unii experți recomandă utilizarea acesteia înainte de insuficiența respiratorie documentată pentru a ameliora dispneea. Aceasta trebuie să fie apreciată în mod individual VNI trebuie inițiat în cazul observării clinice a pacientului pentru schimbul de gaze corespunzător sau în timpul unui studiu al somnului. Interfețele VNI trebuie adaptate de către fizioterapeuți calificați, selectând două interfețe cu diferite puncte de contact cu pielea. Mucoliticele nu trebuie utilizate timp îndelungat.

Bronhodilatatoare nebulizate la

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro

dornază (Pulmozyme®) nu trebuie să fie utilizate pe termen lung, deoarece nu există dovezi care să susțină utilizarea acestora. Mai mult, dacă este utilizată soluție salină 3% sau 7% dincolo de necesitatea terapeutică, aceasta poate să subțieze secrețiile de vâscozitate normală, crescând astfel încărcătura secrețiilor. Glicopirrolatul trebuie să fie utilizat cu precauție în tratarea hipersalivației și cu mare grijă pentru a ajusta doza în vederea obținerii efectului corespunzător și pentru a evita uscarea excesivă a secrețiilor, care poate contribui la dezvoltarea dopurilor mucoase. Nu a existat nici un consens pentru injectarea toxinei botulinice în glandele salivare sau alte metode de reducere a producției secrețiilor orale. Palivizumab trebuie administrat în timpul sezonului VRS, determinat de activitatea regională a VRS în primele 24 de luni de viață, iar vaccinul antigripal trebuie administrat anual după vârsta de 6 luni. Refluxul gastroesofagian trebuie investigat și tratat dacă este prezent.

4. Persoane capabile să stea în șezut (sitters)

4.1. Evaluarea

Evaluarea clinică trebuie să se axeze pe examenul fizic susținut de evaluarea clinică a funcției respiratorii.



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

Persoane capabile să stea în șezut (sitters)	Examenul fizic Spirometria (când este posibil, în funcție de vârstă și de cooperare) Studiu al somnului sau pneumograme la toți pacienții chiar și cu o suspiciune minimă de simptome de hipoventilație nocturnă Evaluarea refluxului gastroesofagian	pacienții cu astm sau un răspuns pozitiv la bronhodilatatoare Imunizări uzuale, palivizumab în primele 24 de luni, vaccinul antigripal anual după vârsta de 6 luni Susținerea dezobstrucției căilor respiratorii Fizioterapia/terapia respiratorie trebuie să fie implementată imediat: Fizioterapia toracică manuală Insuflator/exsuflator de expectorație Ventilație de susținere cu VNI pe două niveluri la pacienții simptomatici	Evaluările trebuie să fie efectuate la fiecare 6 luni Susținerea dezobstrucției căilor respiratorii este esențială pentru toți pacienții cu tuse ineficace Ventilația trebuie să fie începută la toți pacienții simptomatici. Unii experți recomandă utilizarea acestora în timpul bolilor respiratorii acute pentru a facilita descărcarea. VNI trebuie inițiat în timpul unui studiu al somnului sau al observării clinice a pacientului pentru schimbul de gaze corespunzător. Interfețele VNI trebuie adaptate de către fizioterapeuți calificați, selectând două interfețe pentru a alterna punctele de contact cu pielea.
Persoane cu capacitate de deplasare	Examen clinic cu revizuirea eficienței tusei și căutarea detaliată a semnelor de hipoventilație nocturnă	Bronhodilatatoarele nebulizate la pacienții suspecți de astm Imunizări uzuale, vaccinare anuală antigripală și pneumococică Îngrijire de susținere când este necesar Imunizări uzuale, vaccinare anuală antigripală și pneumococică	Mucoliticele nu trebuie utilizate pe termen lung Dovada tusei slabe sau a infecțiilor recurente sau a suspiciunii de hipoventilație nocturnă trebuie să impună trimiterea la un pneumolog

Pentru persoanele capabile să stea în șezut (sitters) și pacienții capabili să stea în picioare, există consensul conform căruia toți pacienții capabili să efectueze spirometria trebuie să procedeze astfel în timpul fiecărei vizite.

Nu a existat nici un consens clar cu privire la valoarea de măsurare a fluxului maxim de tuse sau cu privire la momentul la care trebuie efectuat un studiu al somnului în managementul persoanelor capabile să stea în șezut (sitters). Cu toate acestea, un studiu al somnului trebuie să fie efectuat întotdeauna la pacienții simptomatici sau când există chiar și o suspiciune minimă de hipoventilație nocturnă, pentru a determina momentul în care un pacient prezintă tulburări de respirație în timpul somnului sau insuficiență respiratorie și trebuie să utilizeze ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (VNI) [6].

Pentru persoanele capabile să stea în șezut (sitters), vizitele la clinică sunt recomandate la fiecare 6 luni.

5. Intervenția

5.1. Dezobstrucția căilor respiratorii

Fizioterapia toracică manuală combinată cu insuflația-exsuflația (de ex. Cough Assist® sau VitalCough®) ar trebui pusă la dispoziția tuturor pacienților cu tuse ineficace. Aceasta trebuie introdusă proactiv la pacienții care utilizează fie evaluarea clinică a eficacității tusei, fie prin măsurarea fluxului maxim al tusei [6]. Problemele legate de cadrele de desfășurare sunt similare celor descrise pentru persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters).

5.2. Ventilația

Ca și în cazul persoanelor care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters), ventilația noninvazivă cu presiune pozitivă (VNI) trebuie utilizată la toți pacienții simptomatici [8-10, 14,15]. Cea mai bună abordare este individualizată conform necesităților și calității vieții fiecărui pacient. Un studiu al somnului trebuie utilizat pentru a stabili dacă un pacient are tulburări de respirație în timpul somnului sau insuficiență respiratorie și trebuie să utilizeze VNI pe două niveluri și pentru titrarea cadrelor de desfășurare [6] (Fig. 1)

După cum s-a raportat pentru persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters), presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP), cu rare excepții, nu trebuie utilizată.

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

Nevoia de ventilație prin traheostomie este mai puțin frecventă decât la persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters), dar, la unele persoane capabile să stea în șezut (sitters) slăbite, VNI pe două niveluri poate să fie insuficientă sau să nu funcționeze. Ca în cazul persoanelor care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters), aceasta trebuie să fie o decizie bazată pe starea clinică și discuția cu familia și pacientul, dacă este adecvată din punct de vedere al vârstei.

5.3. Medicațiile

Bronhodilatatoarele nebulizate trebuie să fie disponibile dacă există o suspiciune ridicată de astm sau o îmbunătățire clinică clară după administrare. Mucoliticele nebulizate nu trebuie să fie utilizate pe termen lung. Imunizările anuale antigripale și pneumococice trebuie administrate conform recomandărilor pediatrie standard pentru pacienții cu afecțiuni neuromusculare cronice.

6. Persoane capabile să meargă (walkers)

6.1. Evaluarea

Majoritatea persoanelor cu capacitate de deplasare cu AMS de tip 3 au o funcție pulmonară normală, dar cu un declin lent observat de-a lungul a 4 ani într-un studiu privind evoluția naturală [5,16]. Cu toate acestea, evaluarea clinică a acestor pacienți trebuie să includă analiza atentă a eficacității tusei în cazul unei infecții respiratorii superioare și să caute orice simptome de apnee în somn sau hipoventilație (sforăit, erecții, cefalee matinală, somnolență diurnă). Prezența oricărui astfel de îngrijorări trebuie să impună o evaluare din partea unui pneumolog, luând în considerare testarea funcției pulmonare și un studiu al somnului. Evaluarea preoperatorie este de asemenea importantă.

6.2. Intervenția

Nu sunt indicate intervenții proactive pentru pacienții cu capacitate de deplasare cu AMS. Trebuie acordată o atenție deosebită atunci când există îngrijorări specifice identificate în evaluarea clinică. Imunizările sunt aceleași ca în cazul persoanelor capabile să stea în șezut (sitters).

6.3. Gestionarea îngrijirii acute

Îngrijirea acută pentru copiii și adulții cu AMS se extinde asupra îngrijirii respiratorii vigilențe și multidisciplinare recomandată pentru gestionarea în ambulatoriu. Persoanele afectate de AMS sunt în special vulnerabile la decompensarea respiratorie acută, asociată cu infecțiile dobândite în comunitate, aspirația și dezobstrucția defectuoasă a secrețiilor [1, 17, 18]. Hipotonia musculară difuză la momentul inițial este adesea exacerbată în timpul bolii. Nevoile metabolice crescute asociate cu pierderile insesizabile de lichide necesită și o examinare suplimentară a asistenței nutriționale corespunzătoare și evitarea repausului alimentar [19-21].

Spitalizarea în timpul episoadelor acute poate fi necesară pentru a susține persoanele cu AMS care prezintă o gamă largă de afecțiuni comune (de exemplu, infecție respiratorie virală, gastroenterită cu deshidratare și apendicită, alături de alte procese acute), managementul fracturilor osoase neanticipate, travaliul și nașterea pentru femeile cu AMS și procedurile chirurgicale programate (de exemplu, plasarea tubului prin gastrostomă, osteotomii femurale și intervenții chirurgicale asupra coloanei vertebrale, alături de alte strategii de prevenție, intervenții de susținere sau managementul simptomelor). Este necesară o atenție extinsă, indiferent dacă internarea este planificată sau neanticipată în spitalul de îngrijire neuromusculară primară a persoanei sau în altă instituție (Tabelul 2).



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

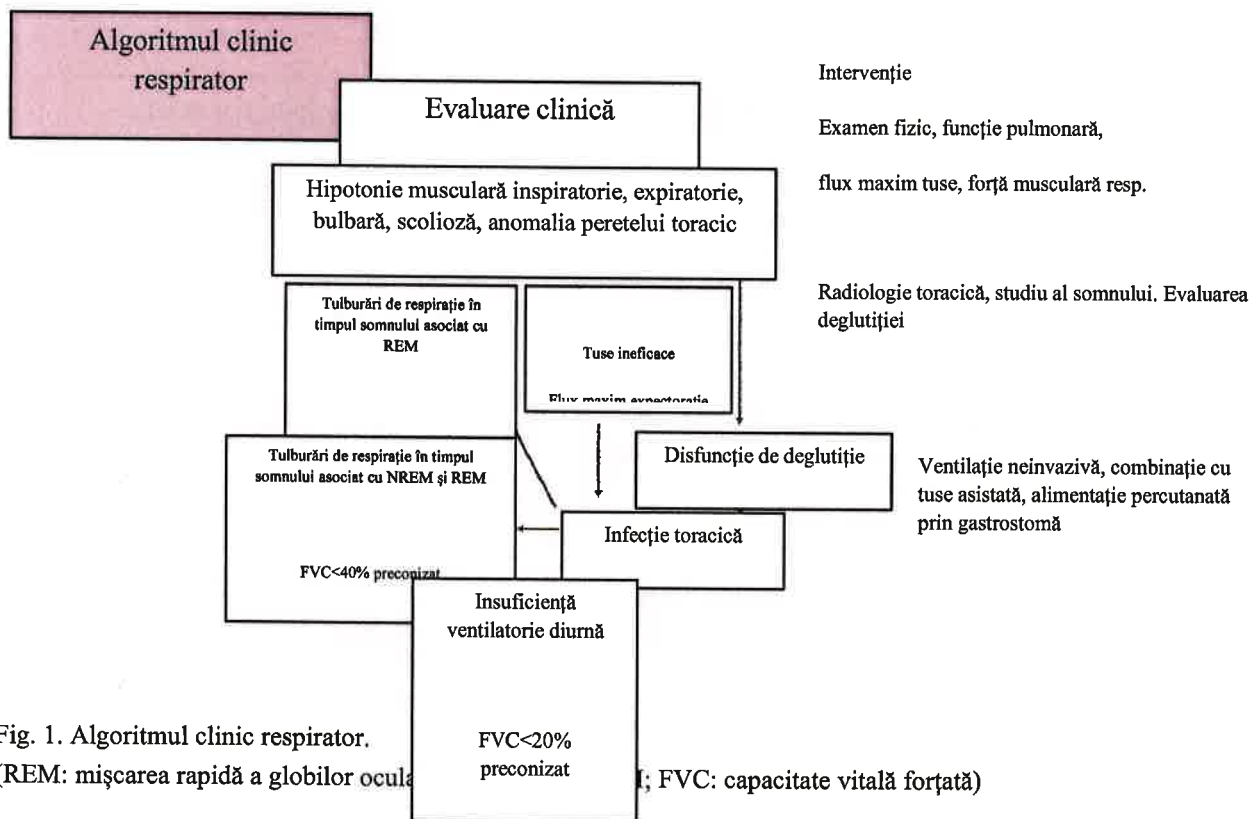


Fig. 1. Algoritm clinician respirator.

(REM: mișcarea rapidă a globilor oculari)

(FVC: capacitate vitală forțată)

Următoarele considerații au fost concepute în principal pentru persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) și persoanele capabile să stea în șezut (sitters), dar unele aspecte se pot aplica și copiilor și adulților cu capacitate de deplasare cu AMS de tip 3 care sunt slăbiți, care prezintă adesea un oarecare grad de insuficiență respiratorie sau probleme de alimentație care comportă un risc mai mare în timpul bolilor acute (Tabelul suplimentar S2).

6.4. Evaluarea și managementul bolilor acute la domiciliu

Planurile individuale de îngrijire anticipativă trebuie să fie dezvoltate și să includă examinarea semnelor vitale (de exemplu, desaturația în oxigen și tahicardia) și parametrii privind simptomele, care determină creșterea îngrijirii cu recomandări specifice pentru dezobstrucția căilor respiratorii, ventilația, alimentația, hidratarea, antibioticele și măsurile de contact în caz de urgență (Tabelul 2).

Trebuie create protocoale specifice pacienților bazate pe resursele comunitare, serviciile medicale de urgență și a capacității spitalului de a oferi îngrijire copiilor și adulților cu AMS și alte afecțiuni neuromusculare.

Când este cazul, familiile trebuie să primească tehnologie de îngrijire la domiciliu pentru monitorizarea funcției respiratorii și asigurarea asistenței aferente, precum creșterea eliminării secrețiilor, VNI pe două niveluri, pentru a preveni spitalizarea și pentru a optimiza starea înainte de prezentarea la medic. Acest echipament, când este disponibil, trebuie să fie adus de rude pentru posibilă utilizare în timpul transportului.

Ca parte din îngrijirea anticipativă, discuțiile cu familia privind opțiunile atât în cazul îngrijirii respiratorii cronice, cât și acute trebuie să aibă loc în faza incipientă a evoluției bolii și declarațiile de resuscitare anticipate în scris întocmite împreună cu rudele trebuie să fie disponibile pentru orice profesionist implicat în transport sau din salonul de primiri urgențe. În mod similar, familiile trebuie să aibă o listă cu necesități medicale și furnizori neuromusculari, inclusiv pneumologie/respirologie.

Criteriile pentru prezentarea la camera de îngrijire de urgență trebuie să includă gravitatea semnelor și a simptomelor clinice acute în raport cu capacitatea și limitările tehnologiei de îngrijire la domiciliu și a furnizorilor.

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membri Asociati: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

Tabelul 2

Obiectivele îngrijirii acute, strategiile de intervenție și recomandările de management: îngrijirea la domiciliu și transportul

Cadrul de desfășurare a îngrijirii la domiciliu	Planurile individualizate anticipative de îngrijire trebuie să fie dezvoltate și să se axeze pe: <ul style="list-style-type: none">• dezobstrucția căilor respiratorii,• ventilația,• alimentația,• hidratarea,• antibioticele• măsurile de contact în caz de urgență Evaluarea generală și examinarea semnelor și a simptomelor Criteriile/pragurile pentru prezentarea la camera de îngrijire de urgență	Creșterea eliminării secrețiilor, VNI pe două niveluri și suplimentarea oxigenului trebuie puse la dispoziție pentru a preveni spitalizarea și/sau pentru a optimiza starea înainte de prezentarea la medic Serviciile locale de urgență trebuie înștiințate în prealabil cu privire la necesitățile persoanei.
Transportul personalului de asistență primară	Personalul de asistență primară Modalitatea de transport Triajul SMU La nivel de spital Echipamentele medicale personale în timpul transportului	Evaluarea generală și asistența trebuie să fie de maximă prioritate, independent de indicațiile spitalizării Criteriile trebuie să includă gravitatea semnelor și a simptomelor clinice în raport cu capacitatea furnizorilor de îngrijire la domiciliu (asistenți medicali și rude), limitările tehnologiei de îngrijire la domiciliu (asistență și monitorizare) Familiiile trebuie să aibă la dispoziție un rezumat al necesităților medicale, o listă cu furnizorii principali, protocoale de îngrijire și declarația scrisă privind resuscitarea de anticipare. SMU trebuie să fie furnizat de către personal cu mijloace avansate de susținere a funcției cardiace sau certificare echivalentă și care să aibă capacitatea de a furniza ventilație neinvazivă și transtraheală pentru persoanele cu AMS de tip I și II. Modul de transport de la domiciliu și unitatea de îngrijire acută trebuie să fie luat în considerare pentru fiecare caz în parte. Prezentarea la cea mai apropiată unitate trebuie să fie luată în considerare pe baza gradului de boală a persoanei, distanța de la o unitate de îngrijire terțiară, disponibilitatea echipei de transport pediatric, considerațiile de mediu și obiectivele îngrijirii. Copiii și adulții tineri cu AMS de tip I sau II trebuie să fie spitalizați la un centru de îngrijire terțiar, fie cu programare, fie de urgență. Rudele trebuie să aducă echipamentul de la domiciliu (de exemplu, VNI, dispozitivul de tuse asistată, interfețele cu măști, aparatul de aspirație, oximetru, adaptoarele de gastrostomă) pentru a fi utilizate în timpul transportului.

(VNI: ventilație neinvazivă (presiunea pozitivă pe două niveluri a căilor respiratorii, presiunea pozitivă non-continuă a căilor respiratorii); SMU: servicii medicale de urgență, AMS: atrofie musculară spinală).

6.5. Considerații privind transportul de la domiciliu la o unitate medicală și evaluarea în departamentul de urgență

Considerațiile de îngrijire în timpul spitalizării trebuie să includă locația și nivelul de îngrijire, gradul de evoluție a bolii și obiectivele de îngrijire, inclusiv nevoia de protocoale respiratorii, alimentație și hidratare. Persoanele care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters) și persoanele capabile să stea în șezut (sitters) trebuie triate la centrele de îngrijire terțiară cu experiență în AMS. Prezentarea la cea mai apropiată unitate trebuie
Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro
Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro

luată în considerare pe baza obiectivelor de îngrijire, a distanței de la o unitate terțiară, a disponibilității echipei de transport pediatric și a altor aspecte precum considerațiile de mediu.

Este esențială implicarea furnizorilor echipei neuromusculare în timpul îngrijirii acute.

Serviciile medicale de urgență trebuie să fie furnizate de personalul certificat, care are capacitatea de a furniza cel mai adecvat nivel de ventilație și susținere a funcției cardiace și respiratorii.

Modul de transport de la domiciliu și unitatea de îngrijire acută trebuie să fie luat în considerare pentru



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

fiecare caz în parte, cu implicarea echipei neuromusculare.

6.6. Considerații privind locația de îngrijire medicală/capacitatea spitalului

Evaluarea respiratorie și asistența trebuie să fie de maximă prioritate [22-25] (Tabelul 3). Managementul trebuie să includă măsuri proactive, inclusiv optimizarea utilizării asistenței respiratorii prin presiunea pozitivă pe două niveluri a căilor respiratorii (respectiv VNI, nu CPAP) cu o rată respiratorie de rezervă (asigurată prin măsuri neinvazive, traheostomie sau tub endotraheal) și creșterea eliminării secrețiilor înainte de suplimentarea empirică a oxigenului.

Suplimentarea oxigenului nu trebuie să fie furnizată empiric în absența VNI sau fără monitorizarea schimbului de gaze CO₂. Suplimentarea oxigenului nu trebuie să fie reținută, dar trebuie limitată la furnizarea minimă înainte de extubare și nu trebuie utilizată în locul asistenței ventilatorii prin presiune pozitivă.

Echipa multidisciplinară (neuromusculară și respiratorie) trebuie să fie contactată pentru a oferi asistență cu protocoalele de îngrijire acută, implicând medicul, în general neurologul sau neurologul pediatru, care cunoaște evoluția bolii și eventualele probleme [26, 27]. Familia trebuie implicată [28,29].

Tabelul 3

Obiectivele de îngrijire acută, strategiile de intervenție și recomandări de management: spitalul și sedarea/anestezia.

Spitalul	Obiectivele îngrijirii	Obiectivele îngrijirii, inclusiv starea resuscitării, reprezentantul privind îngrijirea sănătății (dacă este adecvat din punct de vedere al vârstei), indicațiile și rolurile tuburilor de traheostomie și alte intervenții trebuie specificate înainte de nevoia de îngrijire acută. În caz contrar, echipele de consultați trebuie implicate pentru a facilita discuțiile cu echipa de îngrijire acută și cu rudele. Suplimentarea oxigenului nu trebuie furnizată empiric în absența VNI pe două niveluri.
	Protocoalele de îngrijire respiratorie	Trebuie implementate protocoale respiratorii anticipate și agresive. Trebuie pus accentul pe măsurile proactive, utilizarea măsurilor de asistență neinvazivă prin presiune pozitivă și creșterea eliminării secrețiilor înainte de suplimentarea empirică a oxigenului.
	Creșterea eliminării secrețiilor	Creșterea eliminării secrețiilor trebuie să constituie o prioritate în timpul bolilor respiratorii acute.
	Asistența respiratorie în camera de primiri urgențe	Măsurile de asistență respiratorie neinvazivă trebuie să fie instituite devreme.
	Rolul echipei de consultați	Furnizorii de îngrijire acută trebuie să contacteze furnizorii consultaților (de exemplu, neuromusculari, respiratori) pentru a asista la protocoalele de îngrijire acută.
	Intubarea endotraheală	Pragul pentru intubare endotraheală trebuie să fie stabilit la începutul unei internări. Starea căilor respiratorii dificile trebuie să fie luată în considerare pe baza contracturilor mandibulare, a mobilității limitate a gâtului, a restricțiilor de poziționare și a altor factori.
	Criteriile de extubare	În cazul în care consolidarea pulmonară a fost demonstrată la radiografie, reexpansiunea trebuie stabilită înainte de extubare. VNI trebuie să fie implementat ca asistență de tranziție în urma extubării. Suplimentarea oxigenului trebuie limitată la furnizarea minimă înainte de extubare și să nu fie utilizată în locul ventilației prin presiune pozitivă.
Sedarea și anestezia	Evaluarea preanestezică/sedarea	Sedarea și anestezia trebuie furnizate la un centru de îngrijire terțiar familiarizat cu managementul AMS. Consultarea cu furnizorii respiratori, echipa de consultați și un anestezist familiarizat cu AMS trebuie să fie obținută înainte de sedare sau de anestezia generală. Discuțiile trebuie să includă opțiuni de asistență neinvazivă și invazivă a căilor respiratorii.
	Studii preanestezice	Un prag mic pentru amânarea sedării/anesteziei electivă/non-urgente trebuie să fie luat în considerare în timpul bolilor intercurrente la toate tipurile de AMS. Screening-ul de cardiologie, polisomnografele și evaluarea alimentației ar putea fi luate în considerare ca parte dintr-o evaluare preanestezică Asistențele respiratorii (respectiv, VNI și tusea asistată) ar putea fi introduse

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

Sedarea/anestezia	Înainte de sedare și anestezie pentru a optimiza poziția pre-procedurală și pentru desensibilizare. Trebuie luat în considerare un cadru de desfășurare monitorizat. Monitorizarea trebuie să includă capnografia.
Managementul post-sedare și post-anestezie	Măsuri agresive de eliminare a secrețiilor (tusea asistată la intubație și extubare) trebuie să facă parte integrantă din îngrijirea post-anestezică. Suplimentarea excesivă a oxigenului în locul presiunii pozitive și al extubării la VNI trebuie să fie evitată.
Furnizarea analgezicelor	Analgezia bazată pe opioide trebuie luată în considerare ca parte din managementul de rutină post-procedură. Analgezia regională ar putea fi luată în considerare pentru toate tipurile de AMS.

(VNI: ventilație neinvazivă (presiunea pozitivă pe două niveluri a căilor respiratorii, presiunea pozitivă non-continuă a căilor respiratorii); SMU: servicii medicale de urgență, AMS: atrofie musculară spinală).



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

Așa cum s-a raportat în Secțiunea de îngrijire nutrițională, pe perioada bolii acute, repausul alimentar trebuie evitat pentru a preveni acidoza metabolică, hiper-/hipoglicemia sau anomalii metabolice ale acizilor grași [20,21,30-32]. Hidratarea adecvată și echilibrul electroliților sunt imperative.

Trebuie acordată atenție riscului de aspirație în timpul hrănirii pe cale orală a unui copil slăbit în timpul bolii.

Criteriile care stabilesc pragul pentru intubarea endotraheală trebuie să fie stabilite luându-se în considerare mai mulți factori, inclusiv mobilitatea limitată a gâtului și a mandibulei și restricțiile de poziționare și preferințele pacientului și ale rudelor.

Trebuie stabilite criteriile de extubare și procedura (consultați tabelul suplimentar S3).

Nu există nicio dovadă clară care să susțină utilizarea empirică a antibioticelor și ale resuscitării prin volum (cu excepția managementului septicemiei în rândul populației generale) în timpul bolilor acute sau pentru a ghida testarea virală sau alte diagnostice. Pentru toate aceste probleme, furnizorii trebuie să ia în considerare caracteristicile de prezentare, prezența dispozitivelor permanente și istoricul intervențiilor chirurgicale recente, precum și antibioticele recurente.

Integrarea terapiei fizice și profesionale, serviciile psihosociale, specialiștii de logopedie, serviciile de îngrijire paliativă și specialiștii de endocrinologie pot contribui la alte aspecte ale îngrijirii, precum îngrijirea pielii sau riscul de fractură osoasă.

6.7. Considerații privind externarea din spital

Planificarea externării trebuie să înceapă la scurt timp după internare, pentru a identifica obiectivele împreună cu pacientul/familia, echipa de spitalizare și furnizorii de îngrijire primară. Planificarea trebuie să aibă în vedere pragul pentru externare, nevoia de îmbunătățire a serviciilor de ambulatoriu, îngrijirea de monitorizare și indicațiile pentru reinternarea de urgență. Pragul pentru externare bazat pe starea medicală va depinde de confortul și competența familiei și a echipei de îngrijire medicală din ambulatoriu.

6.8. Screening-ul pre-procedural [33], considerații privind anestezia/sedarea [34,35] și managementul durerii

Polisomnografele și evaluarea nutrițională pot fi considerate ca parte dintr-o evaluare preanestezică. Screening-ul cardiologic nu este recomandat, cu excepția cazului în care există o îngrijorare privind disfuncția cardiacă la persoanele mai vârstnice sau afecțiuni neasociate cu AMS. Starea unor căi respiratorii dificile trebuie luată în considerare pe baza contracturilor de mandibulă, mobilitatea limitată a gâtului, restricțiile de poziționare și alți factori. Un prag redus pentru amânarea sedării/anesteziei electiv/non-urgente trebuie să fie luat în considerare în timpul bolii intercurrente la toate tipurile de AMS. Analgezia bazată pe opioide trebuie luată în considerare ca parte din managementul post-procedural de rutină cu anticiparea furnizării asistenței corespunzătoare privind VNI și tusea asistată.

Analgezia regională poate fi luată în considerare pentru toate tipurile de AMS și poate permite cantități mai mici de analgezice sistemice cu efecte ulterioare asupra funcției respiratorii și motilității intestinale. Considerațiile de ordin practic trebuie avute în vedere în momentul evaluării amplasării cateterului epidural în contextul scoliozei preexistente. Monitorizarea în timpul sedării și al anesteziei procedurale trebuie să includă capnografia pentru complementarea oximetriei, deoarece trebuie evitată oxigenarea apneică sau hipopneică.

Recomandările suplimentare neabordate în chestionarul Delphi includ luarea în considerare a furnizării terapiilor noi care țintesc genele și alte intervenții pentru persoanele cu AMS. De exemplu, furnizarea terapiilor

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membriu Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

repetate cu medicamente intratecale precum oligonucleotidele antisens aprobate va necesita planificarea extinsă pentru îngrijirea adecvată și sigură sub aspectul dezvoltării, inclusiv sedarea procedurală, asistența în timpul radiologiei de intervenție și eventualele considerații ortopedice. Apariția anticipată a înlocuirii genelor cu vectori virali și alți agenți de modificare a bolilor/simptomelor poate necesita de asemenea asistențe extinse privind îngrijirea acută. Înțelegerea faptului că evoluția naturală a acestei afecțiuni și fenotipurile recunoscute vor fi modificate trebuie să îi determine pe toți furnizorii (de îngrijire acută, cronică, în spital sau comunitară) să se implice în consecință în discuții informate și să ajusteze schema de îngrijire acută.

7. Medicație, suplimente și imunizări

Până de curând, niciun tratament medicamentos nu s-a dovedit a fi capabil să influențeze evoluția bolii ASM. O recenzie Cochrane publicată în 2012 a raportat șase studii randomizate controlate cu placebo privind tratamentul pentru AMS utilizând creatină, fenilbutirat, gabapentină, hormonul de eliberare a tiotropinei, hidroxiureea și terapia combinată cu valproat și acetil-L-carnitină [36,37]. Niciunul dintre aceste studii nu au indicat efecte semnificative statistic asupra criteriilor de evaluare la participanții cu AMS de tipul 2 și 3. Alții au raportat utilizarea altor abordări terapeutice, precum albuterol, agonist beta-adrenergic, care au indicat îmbunătățiri funcționale promițătoare în studiile în regim deschis [38,39].

În ciuda lipsei dovezilor din studiile randomizate controlate cu placebo, unele dintre aceste medicamente, în special albuterol, sunt adesea utilizate în unele țări în practica clinică pe persoane capabile să stea în șezut (sitters) și persoanele cu capacitate de deplasare.

Antibioticele sau medicamentele/suplimentele pentru sănătatea osoasă, precum vitamina D și calciul, bifosfonații sau medicamentele pentru refluxul gastroesofagian au fost recomandate, cu excepția vitaminei D, rareori utilizate profilactic și utilizate în principal dacă sunt necesare/deficitare. Acestea sunt discutate în secțiunile dedicate sănătății osoase și alimentației.

Imunizările anuale antigripale și pneumococice, așa cum s-a raportat în secțiunea pulmonară, sunt recomandate cu tărie.

În momentul finalizării procesului de consens, niciunul dintre medicamentele implicate în studii clinice nu a încheiat procesul de reglementare și nu au fost disponibile comercial. Nusinersen (Spinraza™), oligonucleotidă antisens care a încheiat studiile clinice de fază 3 atât în AMS de tip 1, cât și de tip 2 [3,40,41], a primit recent aprobarea atât din partea Administrației pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite ale Americii, cât și din partea Agenției Europene pentru Medicamente, pentru tratamentul tuturor tipurilor de AMS și a devenit disponibil comercial în mai multe țări. Deși rezultatele clinice timpurii pentru pacienți și familie au fost foarte favorabile, din cauza faptului că nusinersen este administrat intratecal, este necesară o infrastructură instituțională care să asigure administrarea și monitorizarea post-procedurală într-un mod fiabil. În plus, costul medicației a făcut ca aprobarea pe termen lung din partea companiilor de asigurări să fie incertă.

Olesoxim, un medicament neuroprotector, a încheiat un studiu de fază 3 la pacienții cu AMS de tip 2 și 3, dar criteriul de evaluare primar nu a fost îndeplinit. Criteriile de evaluare secundare și analizele sensibilității indică faptul că olesoxim ar putea menține funcția motorie la pacienții cu AMS [42]. Alte abordări, precum moleculele mici al căror scop este să crească nivelul de proteine SMN sau înlocuirea genei *SMN1* utilizând vectorul viral, sunt de asemenea utilizate în studiile clinice cu rezultate preliminare promițătoare [43] și în următorii câțiva ani este posibil ca scenariul să se schimbe rapid.

8. Alte implicări ale unor aparate, sisteme și organe

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

AMS este în principal o boală a neuronilor motori, dar proteina SMN deficitară este exprimată omniprezent în toate celulele pe tot parcursul dezvoltării fetale și post-natale [44-46]. Prin urmare, se discută în continuare măsura în care alte țesuturi ar putea fi afectate la pacienții cu AMS. Mai multe modele animale și unele rapoarte de caz sau o serie de cazuri mici raportează implicarea altor aparate, sisteme și organe, precum nervul periferic, creierul, mușchii, inima, sistemul vascular și pancreasul (pentru analiză consultați [47-50]). Deși implicarea altor țesuturi ar putea avea implicații pentru abordările terapeutice, numai o mică parte dintre pacienții cu AMS prezintă o manifestare clinică clară a implicării altor organe.

Defectele cardiace relevante hemodinamic au fost raportate la sugarii sever afectați cu AMS de tip 1. Revizuirile recente din literatura de specialitate [50,51] au identificat un număr de cazuri cu defecte cardiace congenitale, precum defecte septale atriale sau ventriculare. Toți acești pacienți au manifestat un debut neonatal sever, indicat de asemenea ca fiind tipul 0, cu detresă respiratorie la naștere. Toți aceștia au avut o singură copie a *SMN2* [51]. La supraviețuitorii pe termen lung cu AMS de tip 1 care au primit asistență ventilatorie, 15 pacienți din 63 (24%) au avut bradicardie severă, simptomatică, sugerând o posibilă disfuncție vegetativă concomitentă [52].

Spre deosebire de aceasta, implicarea cardiacă este mult mai puțin frecventă la AMS de tipul 2 și 3. S-au raportat unele cazuri de anomalii ale pulsului la AMS de tip 3 [53,54]. Studiile recente efectuate pe AMS de tip 2 și 3 au sugerat că nu există nevoia de supraveghere cardiacă regulată la pacienții de tip 2 și 3, deoarece este foarte puțin probabil ca acești pacienți să dezvolte semne clinice de cardiomiopatie evidente prin EKG sau ecocardiografie [33,55].

După cum s-a raportat în partea despre îngrijirea nutrițională, cazuri rare de disfuncție pancreatică, inclusiv diabet și modificări ale metabolismului glucidic, au fost raportate la pacienții cu AMS [56]. Hiperleptinemia a fost identificată la pacienții cu AMS de tipurile 1, 2 și 3 [57]. Disfuncția mitocondrială a fost descrisă la pacienți și în liniile celulare neuronale umane [21,58,59].

În rândul experților a existat consensul conform căruia testarea supravegherii specifice pentru implicările altor organe trebuie să se bazeze în general pe simptomele clinice și astfel nu este necesară la majoritatea pacienților. Excepțiile posibile le constituie excluderea defectelor cardiace la sugarii afectați sever cu AMS de tip 1 și monitorizarea metabolismului glucidic la toate tipurile de AMS. În ciuda imobilizării unui număr mare de pacienți cu AMS, anticoagularea profilactică nu este considerată necesară în absența factorilor de risc suplimentari.

Deoarece administrarea intratecală de nusinersen țintește în principal neuronii motori [40], au apărut îngrijorări conform cărora alte țesuturi ale sistemului nervos non-central pot manifesta ulterior simptome sau semne de disfuncție din cauza deficitului de proteină SMN. Incapacitatea motorie poate fi ameliorată în timp ce apar alte simptome. Este recomandat ca pacienții tratați cu nusinersen să fie monitorizați pentru aceste eventuale îngrijorări sistemice.

9. Considerații etice

Aplicarea îngrijirii paliative împreună cu provocările etice care o însoțesc a fost preocuparea centrală a unui grup interdisciplinar internațional care a inclus clinicieni, cercetători în bioetică, părinți și reprezentanți ai pacienților și specialiști în îngrijire paliativă pediatrică.

Versiunile anterioare ale ghidurilor de standard de îngrijire [1] au scos în evidență lipsa consensului și controversele asupra abordărilor paliative față de cele intervenționale. În absența terapiei, mai multe familii au perceput abordarea intervențională, în special traheostomia, ca plasarea calității vieții și duratei vieții pe poziții conflictuale, prelungind suferința în loc să reducă povara bolii [26,52,60,61]. Comisia anterioară a ajuns la

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

consensul potrivit căruia nu există nici un imperativ de ordin moral pentru nicio terapie, există o responsabilitate profundă de a prezenta opțiunile de îngrijire într-un mod echitabil și echilibrat, oferind informații exacte astfel încât alegerea între îngrijirea de susținere paliativă sau intervențională să nu însemne o alegere binară exclusivă.

Actualizarea revizuirii literaturii de specialitate a furnizat puține dovezi solide suplimentare și nu a evidențiat niciun consens cu privire la standardele de îngrijire paliativă aplicate la AMS [62-65]. Prin urmare, grupul de lucru nu a fost nici acum capabil să stabilească un consens pentru îngrijirea paliativă și a putut doar să sublinieze probleme substanțiale de ordin etic care trebuie să însoțească deciziile referitoare la îngrijire în contextul AMS, acestea fiind acum în lumina celor mai recente abordări terapeutice. Grupul a identificat 3 domenii cheie pentru analiza viitoare; 1) Conceptul de îngrijire paliativă, așa cum este aplicat la AMS, 2) Managementul pacienților și luarea deciziilor, 3) Gestionarea așteptărilor.

Deși conceptul de îngrijire paliativă a fost definit și reinterpretat de multe ori, există nevoia de a fi considerat ca un proces continuu de reflectare, în special atunci când este aplicat la contexte precum AMS, care nu sunt statice [66]. AMS, în toate gradele sale de gravitate, nu se potrivește modelului unei afecțiuni cu o evoluție inexorabil agravantă [67,68]. Disponibilitatea recentă a noilor terapii a creat motive substanțiale de speranță în schimbările prognosticurilor, dar trebuie clarificate suplimentar mai multe aspecte înainte de a se putea realiza trecerea la un standard de îngrijire paliativă în AMS [40,41], inclusiv nevoia de a aborda semnificația îngrijirii paliative pentru comunitatea AMS. În ciuda tendințelor recente care au pus accentul pe rolul îngrijirii paliative de a se concentra asupra calității vieții, cu un punct de intervenție cu mult „în amonte” pe traseul bolii, încă există o asociere între îngrijirea paliativă și îngrijirea de la sfârșitul vieții. Prin urmare, există nevoia de a susține o schimbare a culturii, care percepe îngrijirea paliativă ca și când ar avea un rol alături de tratamentul afecțiunilor debilitante cronice care au un prognostic pe termen lung. Astfel, o provocare cheie o reprezintă îndepărtarea modelului dihotomic, care stabilește tratamentul activ ca fiind împotriva îngrijirii paliative, în favoarea unui model de complementaritate. Fără îndoială că provocările de ordin etic vor persista, fiind nevoie atât de dovezi clinice, cât și de o bună judecată pentru ca acestea să fie gestionate. O astfel de preocupare o reprezintă gestionarea sarcinii îngrijirii, când trebuie echilibrat „raportul terapeutic” dintre reacțiile adverse și beneficii. Cea de-a doua o reprezintă fazele de tranziție a punctelor de pe traseul bolii în care progresia bolii semnaleză o tranziție în favoarea îngrijirii paliative și încetarea tratamentelor de prelungire a vieții [69]. Provocarea gestionării așteptărilor în acest context fluid, în special acolo unde așteptările sunt umbrite de numeroase opinii divergente, contribuie la complexitatea sarcinii de a stabili un standard de îngrijire. Limitările resurselor și diferențele culturale trebuie de asemenea să fie luate în considerare, în special deoarece accesul variabil la resurse la nivel global va însemna că sunt inevitabile inegalitățile.

Noile probleme referitoare la alegerea îngrijirii paliative la pacienții înscriși în studii clinice sunt de asemenea în curs de dezvoltare [70]. Un studiu recent desfășurat în rândul investigatorilor medici, al evaluatorilor clinici [70]. Un studiu recent desfășurat în rândul investigatorilor medici, al evaluatorilor clinici elungire a vieții [69]. Provocarea gestionării așteptărilor în acest context fluid, î

10. Concluzii

Atrofia musculară spinală prezintă o gamă diversă de fenotipuri de incapacitate motorie și comorbidități asociate. Managementul efectiv și eficient al pacienților cu AMS necesită coordonarea mai multor specialiști clinici pentru a aborda atât preocupările curente, cât și pe cele preconizate. Aceste considerații actualizate privind standardul de îngrijire au fost dezvoltate pentru a asigura o opinie actuală a experților privind îngrijirea necesară și, dacă este cazul, managementul optim. La revizuirea rezultatelor, am fost surprinși de discrepanța dintre literatura de specialitate și analiza Delphi. Deși s-au făcut numeroase progrese sub mai multe aspecte ale îngrijirii, iar acestea au

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

avut un impact urias asupra supraviețuirii, debutului și gravității complicațiilor, dovezile raportate în literatura de specialitate au fost insuficiente. Foarte puține studii au oferit un nivel de dovezi bazate pe un design corespunzător, iar majoritatea documentelor au raportat observații clinice și serii mici. Prin contrast, în ciuda numărului mic de recomandări bazate pe dovezi, pentru fiecare subiect a existat un consens amplu al experților cu privire la numeroase componente ale îngrijirii AMS. Pentru numeroase aspecte, precum introducerea intervenției chirurgicale spinale și a aparatului de tuse asistată, cei mai mulți dintre și, adesea, toți experții au fost convinși de impactul acestor recomandări asupra schimbării evoluției naturale a bolii. În aceste cazuri s-a resimțit că, deși studiile randomizate mari ar fi fost de preferat pentru a evalua eficiența acestora într-un mod mai sistemic, impactul asupra evoluției naturale a bolii înainte și după introducerea acestora a fost suficient pentru a recomanda includerea lor în practica uzuală. Deși această lipsă de lucrări bazate pe dovezi face dificilă obținerea unei estimări precise a nivelului de eficiență a aspectelor individuale de îngrijire, îmbunătățirile recente și fără echivoc în supraviețuirea în cazul AMS de tip 1 și la debutul bolii în toate tipurile de AMS validează în mod colectiv impactul implementării acestor intervenții.

Obiectivul suprem al acestor ghiduri este acela de a depune eforturi continue în vederea îmbunătățirii calității vieții și reducerii poverii bolii pentru acești pacienți. Deși multe dintre aceste considerații sunt determinate de tehnologie, toate încep cu o concentrare pe simptomele și semnele clinice ale pacientului și pe factorii de risc asociați. Recomandările se bazează acum pe starea funcțională curentă a pacientului: persoane care nu sunt capabile să stea în șezut (non-sitters), persoane capabile să stea în șezut (sitters) și persoane cu capacitate de deplasare. Autonomia pacienților și cea parentală și dimensiunile etice trebuie respectate. Astfel, aceste ghiduri trebuie aplicate cu atenție la preocupările și complexitățile individuale ale pacienților și nu trebuie privite ca o doctrină strictă. Problemele individuale de ordin probator iau în considerare vârsta pacientului, starea medicală generală și amploarea îngrijirii de susținere, disponibilitatea locală a experienței locale, prevederile privind îngrijirea sănătății și noile opțiuni de tratament. Odată cu apariția primei medicații aprobate pentru tratamentul pacienților cu AMS, este deosebit de important să se combine îngrijirea optimă cu tratamentele care modifică în mod fundamental evoluția naturală a bolii. Acest efort a identificat întrebări care persistă în numeroase zone ale îngrijirii de susținere pentru pacienții cu AMS și vor necesita cercetări viitoare. Cercetările viitoare sunt necesare și sub alte aspecte, cum ar fi sănătatea psihică și emoțională sau sub alte aspecte referitoare la optimizarea funcționării zilnice. Deoarece marea majoritate a aspectelor de îngrijire se referă la cele mai severe fenotipuri care au un debut pediatric, trebuie depuse și mai multe eforturi pentru a aborda problemele referitoare la populația mai în vârstă, inclusiv adolescenți și adulți. Sunt necesare eforturi suplimentare și pentru a identifica modele noi de susținere a familiilor și medicilor, pentru a îmbunătăți îngrijirea locală și pentru a reduce numărul de vizite și internări în centrele de îngrijire terțiare.

Mulțumiri

Autorii mulțumesc European Neuromuscular Consortium (ENMC), TREAT-NMD, SMA Europe, SMA support UK, SMA Foundation, Cure SMA și Telethonului italian pentru sprijinul acordat.

Anexă: material suplimentar

Datele suplimentare acestui articol pot fi găsite online la doi:10.106/j.nmd.2017.11.004.

Referințe

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@patientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@patientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

- [1] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neuro* 2007;22(8):1027-49.
- [2] Kissel JT, Elsheikh B, King WI, Freimer I, Scott CB, Kolb SJ, et al. SMA valiant trial: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014;49(2):187-92.
- [3] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.
- [4] Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E, Group ESWS. 218th ENIC International Workshop: revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19-21 February 2016. *Neuromusc Disord* 2017;27:596-605.
- [5] Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, White ML, Iannaccone ST, Barker L, et al. Pulmonary function in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 1994;9(3):326-9.
- [6] Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin I, Fortin J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67(Suppl. 1):1-40.
- [7] Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff I, Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Critical Care Med* 2012;13:e161-5.
- [8] Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:16-22.
- [9] Bach JR, Saltstein K, Sinqee D, Weaver B, Komaroff E. Long-term survival in Werdnig Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86:339-45.
- [10] Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2009;(Suppl. 4):5245-9.
- [11] Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravit L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics* 2013;131:e1509-14.
- [12] Chiarini Testa MB, Paglietti MG, Pavone I, Schiavino A, Pedace C, Cutrera R. Respiratory problems in spinal muscular atrophy in the paediatric age group. *Paediatr Child Health* 2009;34:S123-6.
- [13] Bach JR, Bianchi C. Prevention of pectus excavator for children with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82: 815-19.
- [14] Ward S, Chatwin I, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-24.
- [15] Petrone A, Pavone M, Testa MBC, Petreschi F, Bertini E, Cutrera R. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:216-21.
- [16] Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79:1889-97.
- [17] Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Fortin J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67(Suppl. 1):il- 40.
- [18] Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromusc Disord* 2015;25:979-89.
- [19] Zolkipli Z, Sherlock M, Biggar WD, Taylor G, Hutchison JS, Peliowski A, et al. Abnormal fatty acid metabolism in spinal muscular atrophy may predispose to perioperative risks. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:54953.
- [20] Omgreen MC, Zacho I, Hebert A, Laub M, Vissing J. Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. *Neurology* 2003;61:997-1000.
- [21] Crawford TO, Sladky JT, Hurko O, Besner-Johnston A, Kelley RI. Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1999;45:337-43.
- [22] Khirani S, Bersanini C, Aubertin G, Bachy M, Vialle R, Fauroux B. Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children. *Eur Spine J* 2014;23(Suppl. 4):5406-11.
- [23] Ottonello G, Mastella C, Franceschi A, Bosticco D, Wolfler A, Pedemonte M, et al. Spinal muscular atrophy type 1: avoidance of hospitalization by respiratory muscle support. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:895-900.
- [24] Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000;117:1100-5.
- [25] Vianello A, Corrado A, Arcara G, Gallan F, Ori C, Mfuzzo M, et al. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:83-8.
- [26] Hardart MK, Burns JP, Truog RD. Respiratory support in spinal muscular atrophy type I: a survey of physician practices and attitudes. *Pediatrics* 2002;110:e24.
- [27] Geevasinga N, Ryan MM. Physician attitudes towards ventilatory support for spinal muscular atrophy type 1 in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2007;43:790-4.

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

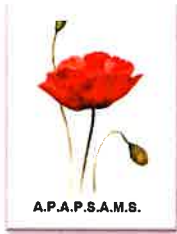
Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 4455 V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

- [28]Graham RJ, Pemstein DM, Curley MA. Experiencing the pediatric intensive care unit: perspective from parents of children with severe antecedent disabilities. *Crit Care Med* 2009;37:2064-70.
- [29]Otonello G, Mastella C, Franceschi A, Lampugnani E, Moscatelli A, Punch F, et al. Parental role in the Intensive Care Unit for children affected by Werdnig Hoffmann disease. *Minerva Pediatr* 2010;62: 147-51.
- [30]Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, Marcus M, LaSalle BA, Wong B, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol* 2014;29:1467-72.
- [31]Tein I, Sloane AE, Donner EJ, Lehotay DC, Millington DS, Kelley RI. Fatty acid oxidation abnormalities in childhood-onset spinal muscular atrophy: primary or secondary defect(s). *Pediatr Neurol* 1995;12:21-30.
- [32]Bruce AK, Jacobsen E, Dossing H, Kondrup J. Hypoglycaemia in spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;346:609-10.
- [33]Bianco F, Pane M, D'Amico A, Messina S, Delogu AB, Soraru G, et al. Cardiac function in types II and III spinal muscular atrophy: should we change standards of care? *Neuropediatrics* 2015;46:33-6.
- [34]Norton JA, Roy FD, Mahood JK. Preservation of motor evoked potentials under anesthesia in children with spinal muscular atrophy type II undergoing spinal deformity surgery. *J Clin Neurophysiol* 2013;30: 382-5.
- [35]Graham RJ, Athiraman U, Laubach AE, Sethna NF. Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Anaesth* 2009;19:1054-63.
- [36]Bosboom W, Vrancken AF, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(7):CD006282.
- [37]Wadman RI, Bosboom WI, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD006281.
- [38]Kinali I, Mercan E, Main I, De Biasia F, Karatza A, Higgins R, et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;59:609-10.
- [39]Pane I, Staccoli S, Messina S, D'Amico A, Pelliccioni M, Mazzone ES, et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. *Neuromusc Disord* 2008;18:536-40.
- [40]Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86:890-7.
- [41]Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:301726.
- [42]Bertini E, Mercuri E, Muntont F, Kirschner J, Reid C, Lusakowska A, et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind placebo controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):513-22.
- [43]Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.
- [44]Convert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1997;6:1205-14.
- [45]Tizzano EF, Cabot C, Baiget M. Cell-specific survival motor neuron gene expression during human development of the central nervous system: implications for the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Am J Pathol* 1998;153:355-61.
- [46]Pellizzoni L, Kataoka N, Charroux B, Dreyfuss G. A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing. *Cell* 1998;95:615-24.
- [47]Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mot Med* 2013;19:40-50.
- [48]Shababi I, Larson CL, Rudnik-Schoneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat* 2014;224:15-28.
- [49]Shababi M, Habibi J, Yang HT, Vale SM, Sewell WA, Larson CL. Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models. *Hum Mol Genet* 2010;19:4059-71.
- [50]Larson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum Mot Genet* 2010;19:R11-18.
- [51]Rudnik-Schoneborn S, Heller R, Berg C, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, et al. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 2008;45:635-8.
- [52]Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:349-55.
- [53]Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sugamoñ T, Hirano Y, Oyake N, et al. Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease: a case report and review. *Am J Med Sci* 2006;332:354-6.
- [54]Elkohen I, Vaksman G, Elkohen MR, Francart C, Foucher C, Rey C. [Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease. A prospective study of 8 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:611-17.
- [55]Palladino A, Passamano L, Taglia A, D'Ambrosio P, Scutifero M, Cecio MR, et al. Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies. *Acta Myol* 2011;30:175-8.
- [56]Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2012;72:256-68.

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro



ASOCIATIA PENTRU AJUTORAREA PERSOANELOR SUFERINDE DE
ATROFIE MUSCULARA SPINALA

Domiciliul Fiscal: Str. STUDIOULUI, Nr. 12bis, Bl. 34, Sc. A, Ap. 8,
Oras BUFTEA, Judet ILFOV

Codul de Inregistrare Fiscala: 36249054 / 28.06.2016

Numar Cont: RO73 BRDE 445S V535 6985 4450; Deschis la BRD – Agentia BUFTEA

- [57] Kolbel H, Hauffa BP, Wudy SA, Bouikidis A, Della Marina A, Schara U. Hyperleptinemia in children with autosomal recessive spinal muscular atrophy type I-III. *PLoS ONE* 2017;12:e0173144.
- [58] Acsadi G, Lee I, Li X, Khafidakov M, Pecinova A, Parker GC, et al. Mitochondrial dysfunction in a neural cell model of spinal muscular atrophy. *J Neurosci Res* 2009;87:2748-56.
- [59] Xu CC, Denton KR, Wang ZB, Zhang X, Li XJ. Abnormal mitochondrial transport and morphology as early pathological changes in human models of spinal muscular atrophy. *Dis Model Mech* 2016;9:39-49.
- [60] Bach JR. Threats to "informed" advance directives for the severely physically challenged? *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84: S23-8.
- [61] Sakakihara Y. Ethical attitudes of Japanese physicians regarding life-sustaining treatment for children with severe neurological disabilities. *Brain Dev* 2000;22:113-17.
- [62] Roper H, Quinlivan R, Workshop P. 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.
- [63] Cuisset JM, Estourmet B, French Ministry of Health. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:902-9.
- [64] Mitchell I. Spinal muscular atrophy type 1: what are the ethics and practicality of respiratory support? *Paediatr Resp Reviews* 2006;7(Suppl. 1):S210-11.
- [65] Garcia-Salido A, de Paso-Mora MG, Monleon-Luque M, Martino-Alba R. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: what do they need? *Palliat Support Car* 2015;13:313-17.
- [66] Woods S, Clark D, editor. *Death's dominion: ethics at the end of life. Facing death series.* Open University Press; 2007.
- [67] Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics* 2004;114:e548-53.
- [68] Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013;162:155-9.
- [69] Lovgren I, Sejersen T, Kreicbergs U. Parents' experiences and wishes at end of life in children with spinal muscular atrophy types I and II. *J Pediatr* 2016;175:201-5.
- [70] Finkel RS, Bishop KM, Nelson RM. Spinal muscular atrophy type I: is it ethical to standardize supportive care intervention in clinical trials? *J Child Neurol* 2017;32:155-60.
- [71] American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality I, Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004;114:874-7

Presedinte: Razvan Niculae 0040724 272 556 / razvan.niculae@pacientisma.ro

Membru Asociat: Bogdana Patrascu 0040766 237 469 / bogdana.patrascu@pacientisma.ro