



# Διάγνωση και διαχείριση νωτιαίας μυϊκής ατροφίας: Μέρος 1ο: Συστάσεις αναφορικά με τη διάγνωση, την αποκατάσταση την ορθοπεδική και τη διατροφική φροντίδα

Eugenio Mercuri <sup>a,b,1,\*</sup>, Richard S. Finkel <sup>c,1</sup>, Francesco Muntoni <sup>d</sup>, Brunhilde Wirth <sup>e</sup>,  
Jacqueline Montes <sup>f</sup>, Marion Main <sup>d</sup>, Elena S. Mazzone <sup>a,b</sup>, Michael Vitale <sup>g</sup>, Brian Snyder <sup>h</sup>,  
Susana Quijano-Roy <sup>i,j</sup>, Enrico Bertini <sup>k</sup>, Rebecca Hurst Davis <sup>l</sup>, Oscar H. Meyer <sup>m</sup>,  
Anita K. Simonds <sup>n</sup>, Mary K. Schroth <sup>o</sup>, Robert J. Graham <sup>p</sup>, Janbernd Kirschner <sup>q</sup>,  
Susan T. Iannaccone <sup>r</sup>, Thomas O. Crawford <sup>s</sup>, Simon Woods <sup>t</sup>, Ying Qian <sup>u</sup>, Thomas Sejersen <sup>v</sup> για  
την Ομάδα Φροντίδας SMA

<sup>a</sup> Παιδιατρική Νευρολογική Μονάδα, Καθολικό Πανεπιστήμιο, Ρώμη, Ιταλία

<sup>b</sup> Centro Clinico Nemo, Policlinico Gemelli, Ρώμη, Ιταλία

<sup>c</sup> Παιδιατρικό Νοσοκομείο Nemours, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κεντρικής Φλόριντα, Ορλάντο, FL, ΗΠΑ

<sup>d</sup> Κέντρο Νευρομυϊκών Νόσων Dubowitz, Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας & Νοσοκομείο UCL Great Ormond Street, Λονδίνο, ΗΒ

<sup>e</sup> Ινστιτούτο Ανθρώπινης Γενετικής, Κέντρο Μοριακής Ιατρικής, Κέντρο Σπάνιων Νοσημάτων και Ινστιτούτο Γενετικής, Πανεπιστήμιο Κολωνίας, Γερμανία

<sup>f</sup> Τμήματα Αποκατάστασης και Αναγεννητικής Ιατρικής και Νευρολογίας, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Columbia, Νέα Υόρκη, NY, ΗΠΑ

<sup>g</sup> Τμήμα Ορθοπεδικής Χειρουργικής, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Columbia, Νέα Υόρκη, NY, ΗΠΑ

<sup>h</sup> Τμήμα Ορθοπεδικής Χειρουργικής, Παιδιατρικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Harvard, Βοστόνη, ΗΠΑ

<sup>i</sup> Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Μονάδα Νευρομυϊκών Διαταραχών, Παιδιατρικό Τμήμα Εντατικής Θεραπείας, Νευρολογίας και Αποκατάστασης

Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Γαλλία

<sup>j</sup> Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία Paris-Pe-de-France Ouest, INSERM U 1179, Πανεπιστήμιο Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), Παρίσι, Γαλλία

<sup>k</sup> Μονάδα Νευρομυϊκών & Νευροεμφυτευτικών Διαταραχών, Τμήμα Νευροεπιστημών & Νευρολογικής Αποκατάστασης, Ερευνητικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο Bambino Gesù, Ρώμη, Ιταλία

<sup>l</sup> Intermountain Healthcare, Πανεπιστήμιο Utah, Salt Lake City, UT, ΗΠΑ

<sup>m</sup> Τομέας Πνευμονολογίας, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Φιλαδέλφεια, Φιλαδέλφεια, PA, ΗΠΑ

<sup>n</sup> Μονάδα Αναπνευστικής, Βιοϊατρικής Έρευνας NIHR, Τόρυμα Royal Brompton & Harefield NHS, Λονδίνο, ΗΒ

<sup>o</sup> Τομέας Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Τμήμα Παιδιατρικής, Σχολή Ιατρικής και Δημόσιας Υγείας Πανεπιστημίου Wisconsin, Παιδιατρικό Νοσοκομείο American Family, Madison, WI, ΗΠΑ

<sup>p</sup> Τομέας Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ανασθησιολογίας, Περιχειρητική Ιατρική & Ιατρική Πόνου, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Βοστόνης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Harvard, Βοστόνη, MA, ΗΠΑ

<sup>q</sup> Τμήμα Νευροπαιδιατρικής και Μυϊκών Διαταραχών, Ιατρικό Κέντρο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Freiburg, Freiburg, Γερμανία

<sup>r</sup> Τμήμα Παιδιατρικής, Νευρολογίας και Νευροθεραπευτικής, Τομέας Παιδιατρικής Νευρολογίας, Ιατρικό Κέντρο και Ιατρικό Παιδιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου Texas Southwestern Dallas, ΗΠΑ

<sup>s</sup> Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, Βαλτιμόρη, MD, ΗΠΑ

<sup>t</sup> Ερευνητικό Κέντρο Πολιτικής Δεοντολογίας και Επιστημών Ζωής, Πανεπιστήμιο Newcastle, Newcastle, ΗΒ

<sup>u</sup> SMA Foundation, Νέα Υόρκη, NY, ΗΠΑ

<sup>v</sup> Τμήμα Γυναικείας και Παιδικής Υγείας, Παιδιατρική Νευρολογία, Ινστιτούτο Karolinska, Στοκχόλμη, Σουηδία

Ελήφθη στις 3 Σεπτεμβρίου 2017, ελήφθη σε αναθεωρημένη μορφή στις 6 Νοεμβρίου 2017; εγκρίθηκε στις 13 Νοεμβρίου 2017

## Περίληψη

Η νωτιαία μυϊκή ατροφία (SMA) είναι μια σοβαρή νευρομυϊκή διαταραχή η οποία οφείλεται σε ένα ελάττωμα στο γονίδιο επιβίωσης κινητικού νευρώνα 1 (SMN1). Η συχνότητα της νόσου υπολογίζεται σε 1 ανά 11.000 γεννήσεις ζώντων τέκνων. Το 2007, μια Διεθνής Διάσκεψη για τα Πρότυπα Φροντίδας της SMA δημοσίευσε μια δήλωση ομοφωνίας σε σχέση με τα πρότυπα φροντίδας για την SMA, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ευρέως σε όλον τον κόσμο. Η παρούσα έκθεση αποτελεί μια ενημερωμένη έκδοση σε δύο μέρη των θεμάτων που καλύφθηκαν στις προηγούμενες συστάσεις. Στο 1ο μέρος παρουσιάζουμε τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να επιτευχθούν οι εν λόγω συστάσεις, καθώς και μια ενημερωμένη έκδοση αναφορικά με τη διάγνωση, την αποκατάσταση, την ορθοπεδική και σπονδυλική διαχείριση, αλλά και με τη διαχείριση της διατροφής, της κατάποσης και του γαστρεντερικού συστήματος. Η αναπνευστική διαχείριση, η οξεία φροντίδα, η εμπλοκή άλλων οργάνων, τα ζητήματα δεοντολογίας, η φαρμακευτική αγωγή και ο αντίκτυπος των νέων θεραπειών για την SMA εξετάζονται στο 2ο μέρος.

© 2017 Δημοσιεύτηκε από την Elsevier B.V.

Λέξεις-κλειδιά: Νωτιαία μυϊκή ατροφία, Φροντίδα, Διάγνωση, Ορθοπεδική, Φυσικοθεραπεία, Διατροφή

\* Αντίστοιχος συγγραφέας. Παιδιατρικό Νευρολογικό Τμήμα, Καθολικό Πανεπιστήμιο, Largo Gemelli 8, 00168 Ρώμη, Ιταλία.  
Διεύθυνση ηλ. ταχυδρομείου: [eumercuri@gmail.com](mailto:eumercuri@gmail.com) (E. Mercuri).

<sup>1</sup> Αμφότεροι οι πρώτοι συγγραφείς.

<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>  
0960-8966/© 2017 Δημοσιεύτηκε από την  
Elsevier B.V.

## 1. Εισαγωγή

Οι νωτιαίες μυϊκές ατροφίες (SMA) περιλαμβάνουν μια ομάδα νευρομυϊκών διαταραχών οι οποίες χαρακτηρίζονται από την εκφύλιση των α κινητικών νευρώνων στον νωτιαίο μυελό προκαλώντας προοδευτική μυϊκή ατροφία, αδυναμία και παράλυση [1]. Η πιο συχνή μορφή SMA οφείλεται σε ένα ελάττωμα στο γονίδιο επιβίωσης κινητικού νευρώνα 1 (SMN1) το οποίο εντοπίζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 5q11.2-q13.3 [2]. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα φαινοτύπων ταξινομημένων σε κλινικές ομάδες με βάση την ηλικία εκδήλωσης της νόσου και την μέγιστη ικανότητα κίνησης: πολύ αδύναμα νήπια που δεν μπορούν να καθίσουν χωρίς υποστήριξη (τύπος 1), μη περιπατητικοί ασθενείς που μπορούν να καθίσουν ανεξάρτητα (τύπος 2), μέχρι και περιπατητικοί ασθενείς με εκδήλωση της SMA στην παιδική ηλικία (τύπος 3) ή μετά την ενηλικίωση (τύπος 4).

Το 2004 μια Διεθνής Διάσκεψη ίδρυσε μια επιτροπή ειδικών στην SMA με στόχο να δημιουργήσει μια δήλωση ομοφωνίας αναφορικά με τα πρότυπα φροντίδας της SMA [3]. Σχηματίστηκαν διαφορετικές ομάδες εργασίας, οι οποίες εξέτασαν διαφορετικές πτυχές της διάγνωσης και της διαχείρισης, εστιάζοντας στην αποκατάσταση και στην ορθοπεδική, αναπνευστική, διατροφική και παρηγορητική φροντίδα. Κάθε ομάδα είχε δύο επικεφαλής, διευκολύνοντας την εργασία των άλλων ειδικών οι οποίοι είχαν κληθεί να συμμετάσχουν. Η «Τεχνική των Δελφών» (Delphi Technique)[4] χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί η ομόφωνη γνώμη των ειδικών και να αναγνωριστούν τα θέματα σε σχέση με τα οποία δεν ήταν δυνατή η επίτευξη ομοφωνίας και για τα οποία ήταν απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών.

Μια έκθεση αναφορικά με τη δήλωση ομοφωνίας για τα Πρότυπα Φροντίδας της SMA δημοσιεύτηκε το 2007 [3]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες υιοθετήθηκαν ευρέως από ιατρούς σε όλον τον κόσμο, ενώ μεταφράστηκαν και προωθήθηκαν από συλλόγους ασθενών και διεθνή δίκτυα για τις νευρομυϊκές παθήσεις όπως το TREAT-NMD. Πιο πρόσφατα, με την έναρξη κλινικών δοκιμών για την SMA [5–8], οι οδηγίες αυτές χρησιμοποιήθηκαν επίσης σε πρωτόκολλα σαν σημείο αναφοράς για την παροχή φροντίδας, την συμμετοχή και κατά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής.

Κατά την τελευταία δεκαετία υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις βελτίωσης στην φυσική πορεία όλων των τύπων SMA [9–11]. Ακόμα και στον τύπο 1, την πιο σοβαρή μορφή της SMA, παρατηρήθηκε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης ως αποτέλεσμα μιας περισσότερο προληπτικής προσέγγισης, η οποία ακολούθησε την υιοθέτηση του μη επεμβατικού αερισμού και της εντερικής σίτισης, μέθοδοι που προτείνονται στις αρχικές συστάσεις των Προτύπων Φροντίδας [12,13]. Αυτή η βελτίωση πιθανόν να είναι αποτέλεσμα των συστάσεων που παρέχονται στη δήλωση ομοφωνίας και ορισμένων εξελίξεων στην παροχή φροντίδας οι οποίες δεν αντανακλώνται πάντα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Αυτή η έκθεση αποτελεί μια ενημερωμένη έκδοση της δήλωσης ομοφωνίας, προκειμένου να συμπεριληφθούν πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα και γενικότερα εξελίξεις αναφορικά με τα θέματα που εξετάζονται στην αρχική έκδοση. Νέα στοιχεία, όπως αυτά που συνδέονται με την

φροντίδα οξέων και επειγόντων περιστατικών, τη φαρμακευτική αγωγή ή την εμπλοκή άλλων οργάνων έχουν επίσης προστεθεί.

Η παρούσα ενημερωμένη έκδοση κρίνεται επίσης αναγκαία εξαιτίας της έναρξης κλινικών δοκιμών [14]. Η έγκριση του πρώτου φαρμακευτικού προϊόντος για την SMA τον Δεκέμβριο του 2016 και τα ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα άλλων κλινικών δοκιμών άλλαξαν την οπτική των γιατρών και των οικογενειών που πλέον δείχνουν περισσότερη προθυμία να ενεργήσουν προληπτικά στη διαχείριση αυτής της διαταραχής, ειδικά όσον αφορά στον τύπο 1 της ασθένειας.

## 2. Μέθοδος

Η παρούσα ενημερωμένη έκδοση περιλαμβάνει εννιά θέματα: 1. Διάγνωση και γενετική 2. Φυσικοθεραπεία και αποκατάσταση 3. Ορθοπεδική φροντίδα, ανάπτυξη και φροντίδα των οστών 4. Διατροφή 5. Αναπνευστική φροντίδα 6. Οξεία φροντίδα στο νοσοκομειακό περιβάλλον 7. Συμμετοχή άλλων συστημάτων 8. Φαρμακευτική αγωγή 9. Δεοντολογία και παρηγορητική φροντίδα.

Για κάθε θέμα, δύο επικεφαλής, στις περισσότερες περιπτώσεις ένας από την Ευρώπη και ένας από τις Ηνωμένες Πολιτείες, επιλέχθηκαν προκειμένου να ηγούνται μιας ομάδας εργασίας, προσκαλώντας άλλους γιατρούς με ειδικευση στο συγκεκριμένο θέμα και, κατά περίπτωση, τουλάχιστον έναν ασθενή με SMA ή έναν γονέα/πάροχο φροντίδας. Η επιλογή των συμμετεχόντων σε κάθε υπο-ομάδα έγινε βάσει αυστηρών κριτηρίων, προσκαλώντας ειδικούς από όλες τις ηπείρους οι οποίοι είχαν πραγματοποιήσει δημοσιεύσεις σε σχέση με το συγκεκριμένο θέμα, ή είχαν ευρεία εμπειρία στο εν λόγω πεδίο και ήταν μέλη εθνικών ή διεθνών ομάδων εργασίας.

Μέσω μιας βιβλιογραφικής έρευνας συγκεντρώθηκαν όλα τα σχετικά άρθρα, τα οποία ταξινομήθηκαν με βάση τη συνέπειά τους ως προς τις προηγούμενες συστάσεις [3], ή τον βαθμό στον οποίο περιελάμβαναν νέα ή αντίθετα ευρήματα.

Κάθε ομάδα εργασίας (OE) πραγματοποίησε 2 προκαταρκτικά καλέσματα διάσκεψης και τουλάχιστον 2 διαδικτυακούς γύρους έρευνας χρησιμοποιώντας την Τεχνική των Δελφών. Στον πρώτο γύρο έρευνας χρησιμοποιήθηκαν ερωτήσεις ανοικτού τύπου προκειμένου να δημιουργηθούν συγκεκριμένα θέματα. Ο δεύτερος γύρος επικεντρώθηκε στα σημαντικότερα θέματα που εντοπίστηκαν στον πρώτο γύρο.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και τα αποτελέσματα από τους πρώτους δύο γύρους αναλύθηκαν και εξετάστηκαν σε ένα σεμινάριο όπου συμμετείχαν αυτοπροσώπως οι επικεφαλής όλων των ομάδων εργασίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ακαδημίας αναφορικά με την ταξινόμηση των συστάσεων για την κλινική πρακτική [15] χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Σε κάθε ομάδα εργασίας, κάθε θέμα συνοψίστηκε ως προς το κατά πόσο α) η ομοφωνία επιτεύχθηκε μέσω ενιαίας γνωμοδότησης, β) η ομοφωνία επιτεύχθηκε μέσω γνωμοδότησης κατά πλειοψηφία και με την αναφορά των γνωμοδοτήσεων της μειοψηφίας, γ) δεν επιτεύχθηκε ομοφωνία και ως εκ τούτου απαιτείται η εκτέλεση περισσότερων εργασιών.

Μετά τη διεξαγωγή του σεμιναρίου, έλαβαν χώρα περισσότεροι γύροι έρευνας χρησιμοποιώντας την τεχνική των Δελφών, προκειμένου να καθοριστούν περαιτέρω πτυχές

που απαιτούν επιπλέον ορισμό και οι οποίες αναδείχθηκαν κατά τη διάρκεια του σεμιναρίου. Λεπτομέρειες αναφορικά με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε δημοσιεύτηκαν πρόσφατα στην έκθεση του σεμιναρίου[16].

Τα αποτελέσματα κατανεμήθηκαν χρησιμοποιώντας τη λειτουργική ταξινόμηση που εφαρμόστηκε στο αρχικό έγγραφο δήλωσης ομοφωνίας. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με SMA 3 με απώλεια της περιπατητικής ικανότητας παρουσιάζουν πολλά κοινά στοιχεία με τους ασθενείς με SMA 2, οι δύο ομάδες αναφέρονται μαζί ως «καθιστικοί», ενώ οι ασθενείς SMA 3 χωρίς απώλεια της περιπατητικής ικανότητας αναφέρονται ως «περιπατητικοί». Οι ασθενείς με SMA 1 αναφέρονται ως «μη καθιστικοί».

### 2.1. Διάγνωση της SMA

Η διαδικασία διάγνωσης της SMA δεν έχει αλλάξει από την αρχική έκθεση δήλωσης ομοφωνίας [3] ωστόσο έχουν καταστεί διαθέσιμες πιο ακριβείς πληροφορίες αναφορικά με το γενετικό υπόβαθρο. Η διαδικασία διάγνωσης υπαγορεύεται γενικώς από τα κλινικά σημάδια, εκτός αν υπάρχουν προηγούμενες περιπτώσεις στην οικογένεια. Κλινικά, τα νήπια αυτά παρουσιάζουν υποτονία, προοδευτική, συμμετρική και εγγύτερη αδυναμία που επηρεάζει τα κάτω περισσότερο από τα άνω άκρα, εξασθένηση των μυών του προσώπου συχνά σε συνδυασμό με εμφάνιση αδυναμίας στους προμηκικούς μύες. Παρατηρείται επίσης αδυναμία στους μεσοπλευρίους μύες με σχετική εξασθένηση του διαφράγματος, η οποία οδηγεί στο χαρακτηριστικό «χοανοειδή» θώρακα και σε παράδοξο μοτίβο αναπνοής. Η εκδήλωση της νόσου στην παιδική ηλικία χαρακτηρίζεται από υποτονία και εγγύτερη αδυναμία, αλλά με λιγότερο έντονα ευρήματα στους προμηκικούς μύες και στο αναπνευστικό σύστημα.

Περίπου στο 96% των ασθενών, η SMA προκαλείται εξαιτίας της ομόζυγης έλλειψης των εξονίων 7 και 8 του γονιδίου *SMN1*, ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, μόνο του εξονίου 7 [2,17–20]. Η πλειοψηφία των ασθενών κληρονομούν την έλλειψη του *SMN1* από τους γονείς τους. Σε ποσοστό 2% περιγράφηκαν ελλείψεις οι οποίες εμφανίστηκαν *de novo* σε ένα από τα δύο αλληλόμορφα [21]. Σε ποσοστό 3–4%, εντοπίζονται άλλες μεταλλάξεις του *SMN1*, συνήθως με έλλειψη του *SMN1* στο έτερο αλληλόμορφο [22].

Πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν διακυμάνσεις στην συχνότητα των φορέων ελλείψεων του *SMN1*, με τους φορείς ασιατικής καταγωγής να αντιπροσωπεύουν τη μεγαλύτερη συχνότητα (2.4%) [23]. Η γονιδιακή θέση του *SMN* αποτελεί μέρος μιας γονιδιακής περιοχής ανεστραμμένου διπλασιασμού στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 5, το οποίο περιέχει ένα παράλογο γονίδιο, το *SMN2*. Το γονίδιο *SMN2* είναι ανέπαφο σε όλους τους ασθενείς με SMA. Ο αριθμός αντιγράφων του γονιδίου *SMN2* ωστόσο κυμαίνεται μεταξύ 0 και 4 ανά χρωμόσωμα 5 στον γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με SMA φέρουν τουλάχιστον 1 αντίγραφο του γονιδίου *SMN2*.

Η διάγνωση της SMA βασίζεται σε μοριακές γενετικές εξετάσεις. Οι γενετικές εξετάσεις των *SMN1/SMN2* είναι εξαιρετικά αξιόπιστες και αποτελούν την πρώτη γραμμή ελέγχου σε μια τυπική περίπτωση όπου υφίσταται υπόνοια ότι υπάρχει η ασθένεια (Εικόνα 1). Σε μια τυπική εμφάνιση συμπτωμάτων δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια βιοψίας

μυός.

Ομοίως, συνήθως δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) σε παιδιά που είναι φορείς των τύπων 1 και 2 της ασθένειας. Η παρούσα έρευνα μπορεί να βοηθήσει σε περισσότερο χρόνιες μορφές στις οποίες ο φαινότυπος παρουσιάζει λιγότερο εμφανή συμπτώματα. Τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό είναι συνήθως φυσιολογικά ή ελαφρώς ανεβασμένα στην SMA: ωστόσο έχουν καταγραφεί ορισμένες εξαιρέσεις με αξιοσημείωτα ανεβασμένα επίπεδα (10×), ως εκ τούτου αυτή η εξέταση δεν αποκλείει απαραίτητα τη διάγνωση [24].

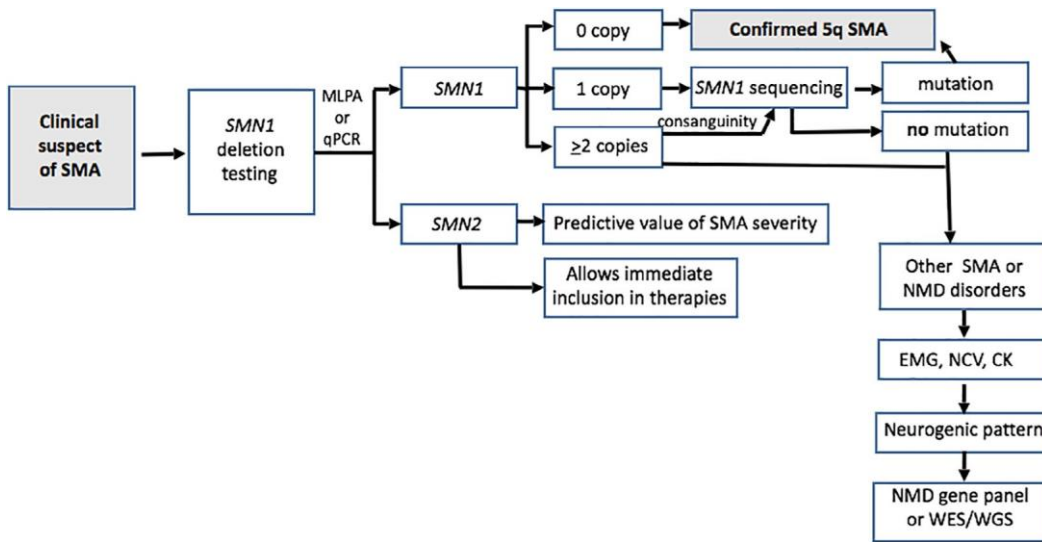
Ο χρυσός κανόνας για την γενετική εξέταση της SMA είναι μια ποσοτική ανάλυση αμφοτέρων των *SMN1* και *SMN2* χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πολλαπλής ενίσχυσης ανιχνευτών εξαρτώμενης από αντίδραση λιγάσης (MLPA), την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (qPCR) ή τον προσδιορισμό αλληλουχίας νέας γενιάς (NGS) [23,25–27]. Οι ομόζυγες ελλείψεις *SMN1* μπορούν να αναγνωριστούν επίσης μέσω της μεθόδου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ακολουθούμενης από πέψη με ένζυμα περιορισμού. Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ταχύτερη και πιο οικονομική, ενώ συχνά μπορεί να διενεργηθεί άμεσα σε οποιοδήποτε εργαστήριο, ωστόσο δεν επιτρέπει την ποσοτική ανίχνευση του αριθμού των αντιγράφων του γονιδίου *SMN1* ή *SMN2*. Ωστόσο, η εξακρίβωση του αριθμού των αντιγράφων του γονιδίου *SMN1* συνδέεται με την αναγνώριση των ετερόζυγων ελλείψεων, ενώ τα αντίγραφα του γονιδίου *SMN2* παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση και στις θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Η απουσία και των δύο πλήρων αντιγράφων του *SMN1* οδηγεί στη διάγνωση της SMA. Εάν υπάρχει μόνο το ένα πλήρες αντίγραφο και ο κλινικός φαινότυπος είναι συμβατός με την SMA, η αλληλουχία του έτερου γονιδίου του *SMN1* θα πρέπει να προσδιοριστεί αναζητώντας άλλες αδιόρατες μεταλλάξεις. Εάν υπάρχουν και τα δύο πλήρη αντίγραφα του γονιδίου *SMN1*, η διάγνωση της SMA είναι ιδιαίτερα απίθανη, ωστόσο η αλληλουχία του γονιδίου του *SMN1* θα πρέπει να προσδιοριστεί, εφόσον υφίσταται έντονα χαρακτηριστικός φαινότυπος ή συγγένεια εξ αίματος. Εάν η αλληλούχιση δείξει ότι το γονίδιο *SMN1* είναι ανέπαφο, αλλά ο φαινότυπος και το ΗΜΓ υπονοούν την παρουσία SMA, θα πρέπει να εξεταστεί η παρουσία άλλης νόσου κινητικού νευρώνα.

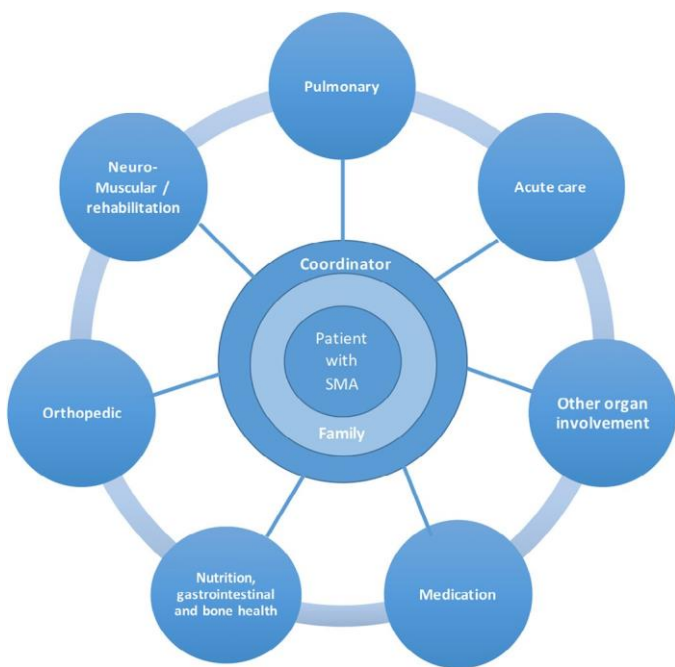
Υπήρξε ομοφωνία αναφορικά με το ότι ακόμα και αν ο αριθμός των αντιγράφων του γονιδίου *SMN2* δεν είναι απαραίτητος προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διάγνωση της SMA, αυτός θα πρέπει να υποβληθεί σε συνήθη αξιολόγηση, καθώς αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει τη σοβαρότητα του φαινοτύπου της SMA [26,28–30](Συμπληρωματικός Πίνακας S1).

Η πλειοψηφία των ασθενών με SMA τύπου 1 φέρουν δύο αντίγραφα *SMN2*, οι ασθενείς με SMA τύπου 2 και 3a (στους οποίους η ασθένεια εκδηλώθηκε πριν από την ηλικία των 3 ετών) τρία αντίγραφα *SMN2*, οι ασθενείς με SMA τύπου 3b (στους οποίους η ασθένεια εκδηλώθηκε μετά την ηλικία των 3 ετών) τέσσερα αντίγραφα *SMN2* και οι ασθενείς με SMA τύπου 4 τέσσερα έως έξι αντίγραφα[26,30]. Παρόλο που παρατηρείται στενός συσχετισμός ανάμεσα στον αριθμό των αντιγράφων του γονιδίου *SMN2* και την σοβαρότητα της ασθένειας, υπάρχουν εξαιρέσεις και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ο αριθμός των αντιγράφων του γονιδίου *SMN2* ενδέχεται να μην αποτελεί πρόβλεψη της σοβαρότητας του

φαινοτύπου. Αυτός ο περιορισμός θα πρέπει



Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος για τη νοτιαία μυϊκή ατροφία (SMA: νοτιαία μυϊκή ατροφία, SMN1: γονίδιο επιβίωσης κινητικού νευρώνα 1, SMN2: γονίδιο επιβίωσης κινητικού νευρώνα 2, NMD: νευρομυϊκές διαταραχές; EMG: ηλεκτρομυογράφημα; NCV: ταχύτητα κινητικής αγωγιμότητας των νευρών; CK: επίπεδα κρεατινικής κινάσης, WES: αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος; WGS: αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος).



Εικόνα 2 Διεπιστημονική προσέγγιση

να αναφερθεί κατά την περιγραφή του αριθμού των αντιγράφων ή κατά την καθοδήγηση των ασθενών ή των οικογενειών τους.

Ένας άλλος λόγος για τον προσδιορισμό του αριθμού των αντιγράφων του γονιδίου *SMN2* είναι ότι αυτός χρησιμοποιείται επί του παρόντος ως κριτήριο για την εγγραφή των ασθενών στις κλινικές μελέτες [7,8].

Η παρουσία του γονιδίου *SMN1*, αλλά η ομόζυγη έλλειψη του γονιδίου *SMN2*, ένας γονότυπος που εντοπίζεται σε περίπου 3-5% των ατόμων που ελέγχονται, δεν παρουσιάζει εμφανείς φαινοτυπικές συνέπειες [2,20]. Η παρουσία τουλάχιστον ενός πλήρως λειτουργικού γονιδίου *SMN1*, όπως εντοπίζεται συνήθως στους φορείς της SMA, αποτελεί πράγματι επαρκή παράγοντα προστασίας από την εκδήλωση της ασθένειας.

Η γενετική συμβουλευτική είναι προφανώς σημαντική κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης, όπως επίσης και η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης στις οικογένειες, ειδικά όταν γνωστοποιείται διάγνωση SMA τύπου 1.

## 2.2. Διαχείριση: μια διεπιστημονική προσέγγιση

Η διεπιστημονική προσέγγιση αποτελεί το κλειδί για τη διαχείριση των ασθενών με SMA [1,3]. Η SMA είναι μια πολύπλοκη διαταραχή που εμπλέκει διαφορετικές πτυχές φροντίδας και διαφορετικούς επαγγελματίες, ενώ καθεμία από τις εν λόγω πτυχές θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, όχι μεμονωμένα, αλλά ως μέρος μιας διεπιστημονικής προσέγγισης (Εικόνα 2). Στο παρελθόν ήταν οι οικογένειες που καλούνταν να συντονίσουν όλες τις αξιολογήσεις και τις επισκέψεις, ωστόσο σήμερα συνίσταται αυτό να γίνεται από έναν από τους ιατρούς, συνήθως τον νευρολόγο ή τον παιδίατρο νευρολόγο, ο οποίος γνωρίζει την πορεία της ασθένειας και τα ζητήματα που είναι πιθανό να προκύψουν. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την παρακολούθηση των διαφορετικών πτυχών που είναι γνωστό ότι αποτελούν μέρος

της εξέλιξης της ασθένειας και, όταν αυτό είναι δυνατό, την παροχή προληπτικής φροντίδας.

## 2.3. Νευρομυϊκή και μυοσκελετική αξιολόγηση

Η κλινική αξιολόγηση της SMA συμπεριλαμβάνει τη διενέργεια σωματικής εξέτασης, εστιάζοντας στο μυοσκελετικό σύστημα και στις σχετικές λειτουργικές διαταραχές. Η επιλογή των αξιολογήσεων που θα πραγματοποιηθούν αντανακλούν τις πτυχές που συνδέονται περισσότερο με κάθε επίπεδο σοβαρότητας (Συμπληρωματικός Πίνακας S2).

Αυτές θα πρέπει να περιλαμβάνουν διαφορετικά μέσα αξιολόγησης της δύναμης και του εύρους κίνησης των αρθρώσεων, σχετικές κλίμακες κινητικής λειτουργικότητας [31–35] και χρονολογούμενες δοκιμασίες για την παρακολούθηση αυτών των πτυχών λειτουργικότητας που αντανακλούν καθημερινές δραστηριότητες (Πίνακας 1).

Οι εν λόγω αξιολογήσεις θα πρέπει να διενεργούνται σε σταθερή βάση από εκπαιδευμένους ειδικούς κάθε 6 μήνες, εκτός αν υφίστανται ειδικές συνθήκες που απαιτούν διαφορετικό μοτίβο μεταπαρακολούθησης.

Η τακτική παρακολούθηση αυτών των πτυχών θα επιτρέπει την καταγραφή πιθανών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου, προκειμένου να αναγνωριστούν οι πτυχές που απαιτούν παρέμβαση και η ανταπόκριση σε αυτήν. Η χρήση των συγκεκριμένων αξιολογήσεων επιτρέπει επίσης την σύγκριση μεμονωμένων αποτελεσμάτων με την εξελικτική πορεία που αναφέρθηκε σε πρόσφατες έρευνες [36,37].

## 2.4. Αποκατάσταση

Από την έκδοση της αρχικής δήλωσης ομοφωνίας εμφανίζονται ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι μια προληπτική προσέγγιση, η οποία συμπεριλαμβάνει τακτικές συνεδρίες φυσικοθεραπείας (ΦΘ) μπορεί να επηρεάσει την εξελικτική πορεία της ασθένειας. Σε πρόσφατη έρευνα που έγινε σε καθιστικούς και περιπατητικούς ασθενείς, οι αλλαγές στην λειτουργικότητα σε μια περίοδο 12 μηνών ήταν ελάχιστες στο σύνολο της κοόρτης, ενώ οι μεμονωμένες περιπτώσεις στις οποίες παρουσιάστηκε πιο ουσιαστική απώλεια των λειτουργικών δραστηριοτήτων ήταν συχνά εκείνες όπου οι ασθενείς εμφάνισαν συγκάμψεις στις αρθρώσεις, ξαφνική επιδείνωση της σκολίωσης ή υπερβολική αύξηση βάρους [36]. Σε άλλες εκθέσεις αναφέρονται επίσης τα οφέλη της χρήσης νάρθηκων, ορθώσεων καθώς και της άσκησης [38–45] (Συμπληρωματικός Πίνακας S3).

### 2.4.1. Μη καθιστικοί ασθενείς

Οι πρωταρχικοί στόχοι αποκατάστασης για τους μη καθιστικούς ασθενείς περιλαμβάνουν: βελτίωση της λειτουργικότητας, περιορισμός των δυσλειτουργιών και αύξηση της ανεκτικότητας σε διάφορες θέσεις (Πίνακας 1).

**2.4.1.1. Διατάσεις.** Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη χρήση όρθωσης και νάρθηκα, ενεργητικών-υποβοηθούμενων και παθητικών τεχνικών, διατάξεων στήριξης σε ύπτια και όρθια θέση, καθώς και τη διαδοχική εφαρμογή γύψινου επιδέσμου. Η χρήση θωρακικού νάρθηκα συνιστάται για την επίτευξη ορθοστατικής σταθερότητας και για τη βελτίωση της λειτουργικότητας. Η χρήση αυχενικού νάρθηκα χρησιμοποιείται ειδικά για την υποστήριξη της κεφαλής, καθώς συχνά παρατηρείται απώλεια ή περιορισμένη

ικανότητα ελέγχου της κεφαλής, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ασφυξίας, ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση.

Οι ορθώσεις άνω και κάτω άκρων χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της λειτουργικότητας και του εύρους κίνησης.

*Τοποθέτηση σώματος.* Τα συστήματα καθισμάτων και τα μέσα στήριξης του σώματος θα πρέπει να περιλαμβάνουν την τοποθέτηση σε ύπτια θέση με χρήση κυλινδρικών μαξιλαριών (rolls), ειδικών φουσκωτών μαξιλαριών (beanbags), ανατομικών μαξιλαριών ή μαξιλαριών με κλίση. Συνιστάται η χρήση εξατομικευμένου ανατομικού συστήματος καθίσματος στο αναπηρικό αμαξίδιο, καθώς επίσης και εξατομικευμένου συστήματος ύπνου. Προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση της κινητικότητας και των μετακινήσεων, συνιστάται η χρήση καροτσιού και ηλεκτροκίνητου αμαξιδίου με λειτουργία κλίσης/ανάκλισης και προσαρμοσμένο σύστημα καθίσματος.

*2.4.1.2. Κινητικότητα και άσκηση.* Προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση της λειτουργικότητας, συνιστάται η χρήση υποστηρικτικής τεχνολογίας και εξοπλισμού. Συνιστάται επίσης η χρήση συσκευής παρακολούθησης ματιού για τη βελτίωση της επικοινωνίας. Ορισμένοι μη καθιστικοί ασθενείς μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε υδροθεραπεία με τη χρήση κατάλληλων υποστηρικτικών μηχανισμών για την κεφαλή και τον αυχένα και όντας υπό συνεχή επιτήρηση.

*2.4.1.3. Φυσικοθεραπεία θώρακος.* Η φυσικοθεραπεία θώρακος αποτελεί σημαντικό μέρος της αξιολόγησης και της διαχείρισης.

Πίνακας 1  
Αξιολόγηση και παρέμβαση αποκατάστασης.

Αξιολόγηση	Παρέμβαση	Παράμετροι φροντίδας
<p>Μη καθιστικοί ασθενείς</p> <p>Ορθοστατικός έλεγχος</p> <p>Σκολίωση</p> <p>Εξάρθρωση ισχίου</p> <p>Ανεκτικότητα σε καθιστή θέση</p> <p>Θωρακικές παραμορφώσεις</p> <p>Συγκάμψεις (Εξέταση εύρους κίνησης [ROM], γωνιομετρία)</p> <p>Μυϊκή αδυναμία (κινήσεις έναντι βαρύτητας)</p> <p>Κλίμακες λειτουργικότητας (αξιολόγηση CHOP INTEND)</p> <p>Κινητική ανάπτυξη (εξέταση HINE)</p>	<p><i>Τοποθέτηση και Εφαρμογή νάρθηκα</i></p> <p>Καθημερινή χρήση συστημάτων καθίσματος, μέσα υποστήριξης και τοποθέτησης, εφαρμογή θωρακικού και αυχενικού νάρθηκα για την στήριξη της κεφαλής.</p> <p>Ο στατικός θωρακικός νάρθηκας θα πρέπει να έχει ενσωματωμένες επιλογές τροποποίησης για παροχή αναπνευστικής υποστήριξης όπως εγκοπές στην κοιλιακή περιοχή.</p> <p><i>Διάταση</i></p> <p>Καθημερινή χρήση όρθωσης στα άνω και κάτω άκρα για τη διάταση και τη βελτίωση της λειτουργικότητας και του εύρους κίνησης.</p> <p>Στατικές ορθώσεις, νάρθηκες ακινητοποίησης γονάτου και νάρθηκες χειρός συνίστανται για την τοποθέτηση και τη διάταση. Κνημοποδικές (AFOs) και μηροκνημοποδικές ορθώσεις (KAFOs) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάταση και την τοποθέτηση. Θωρακοοσφυϊκοίερές ορθώσεις (TLSOs) χρησιμοποιούνται για την τοποθέτηση. Ορθοστάτηση</p> <p><i>Βελτίωση λειτουργικότητας και κινητικότητας</i></p> <p>Χρήση συστημάτων καθίσματος και κινητικότητας</p> <p>Κινητά στηρίγματα βραχίονα για την υποστήριξη της λειτουργικότητας των άνω άκρων.</p>	<p>Προκειμένου να είναι αποτελεσματικές, οι ορθώσεις θα πρέπει να εφαρμόζονται για περισσότερο από 60 λεπτά έως και καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας.</p> <p>Η διάρκεια της συνεδρίας για αποτελεσματική εκτέλεση διατάσεων και ασκήσεων εύρους κίνησης εξαρτάται από τις ανάγκες του κάθε ασθενή και από τους στόχους αποκατάστασης.</p> <p>Η ελάχιστη συχνότητα εκτέλεσης διατάσεων και ασκήσεων εύρους κίνησης είναι 3-5 φορές την εβδομάδα.</p> <p>Η ελάχιστη συχνότητα εφαρμογής νάρθηκα προκειμένου να είναι αποτελεσματική είναι 5 φορές την εβδομάδα.</p> <p>Προτείνετε τα παιχνίδια με διακόπτες, τις ελαφριές κουδουνίστρες, τη χρήση εξοπλισμού για το μπάτιο, προσαρμοσμένων κρεβατιών, συσκευών υποστήριξης άνω άκρων καθώς επίσης και την τοποθέτηση ανυψωτικών μηχανημάτων (ανεκλυστήρων).</p> <p>Περιβαλλοντικοί έλεγχοι και συσκευές παρακολούθησης ματιού για τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές και την επικοινωνία.</p> <p>Καροτσάκια με λειτουργία ανάκλισης και δυνατότητα διαμόρφωσης σε ύπια θέση, τα ηλεκτροκίνητα αναπηρικά αμαξίδια θα πρέπει να διαθέτουν λειτουργία κλίσης/ανάκλισης, προσαρμοσμένα συστήματα καθίσματος, Οι ορθώσεις θα πρέπει να φοριούνται για περισσότερα από 60 λεπτά έως και καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας.</p> <p>Ελάχιστη συχνότητα εφαρμογής νάρθηκα: 5 φορές/εβδομάδα.</p>
<p>Καθιστικοί ασθενείς</p> <p>Ορθοστατικός έλεγχος</p> <p>Παραμορφώσεις κάτω άκρων και θώρακος</p> <p>Σκολίωση και πνευλική λοξότητα</p> <p>Εξάρθρωση ισχίου</p> <p>Συγκάμψεις (Εξέταση εύρους κίνησης [ROM], γωνιομετρία)</p> <p>Κλίμακες λειτουργικότητας (HFMS, RULM, MFM)</p> <p>Μυϊκή αδυναμία (Δοκιμασίες αντοχής)</p>	<p><i>Τοποθέτηση και Εφαρμογή νάρθηκα</i></p> <p>Η χρήση θωρακικού νάρθηκα συνίσταται για την επίτευξη ορθοστατικής σταθερότητας και για τη βελτίωση της λειτουργικότητας.</p> <p>Ο αυχενικός νάρθηκας χρησιμοποιείται συχνά για την υποστήριξη της κεφαλής, για ασφάλεια και κατά την μετακίνηση.</p> <p><i>Διάταση</i></p> <p>Οι ορθώσεις χρησιμοποιούνται στα άνω και κάτω άκρα για τη βελτίωση της λειτουργικότητας και του εύρους κίνησης.</p> <p>Η τακτική εκτέλεση διατάσεων σε τμήματα για τα οποία είναι γνωστό ότι υπάρχει σοβαρή πιθανότητα εμφάνισης συγκάμψεων: ισχία, γόνατα και αστράγαλοι, καρποί και βραχίονες</p> <p>Νάρθηκες ακινητοποίησης γονάτου, μηροκνημοποδικές και κνημοποδικές ορθώσεις προτείνονται για την τοποθέτηση και την στάση σε όρθια θέση. Συστήματα ορθοστάτησης και βάδισης (RGOs) και μηροκνημοποδικές ορθώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την υποβοήθηση της κίνησης. Θωρακοοσφυϊκοίερές ορθώσεις και νάρθηκες χειρός χρησιμοποιούνται για την τοποθέτηση.</p> <p><i>Βελτίωση λειτουργικότητας και κινητικότητας</i></p> <p>Χρήση συστημάτων καθίσματος και κινητικότητας.</p> <p>Χρήση συστημάτων εκπαίδευσης βάδισης και συσκευών κινητικότητας για τη βελτίωση της υποβοηθούμενης κίνησης</p> <p>Κινητά στηρίγματα βραχίονα για την υποστήριξη της λειτουργικότητας των άνω άκρων.</p>	<p>Ελάχιστη συχνότητα εκτέλεσης διατάσεων και ασκήσεων εύρους κίνησης: 5-7 φορές/εβδομάδα. Κατά την εκτέλεση των διατάσεων ή των ασκήσεων κινητοποίησης των αρθρώσεων, διασφαλίστε ότι τα τμήματα των αρθρώσεων είναι ευθυγραμμισμένα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.</p> <p>Η ορθοστάτηση θα πρέπει να διαρκεί έως 60 λεπτά και η ελάχιστη συχνότητα είναι 3-5 φορές/εβδομάδα, ιδανικά 5-7 φορές/εβδομάδα.</p> <p>Η άσκηση μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργικότητα, τη δύναμη, το εύρος κίνησης, την αντοχή, τις καθημερινές δραστηριότητες, την συμμετοχή και την ισορροπία. Προτείνετε το κολύμπι, την υποθεραπεία και τις αθλητικές δραστηριότητες με αναπηρικό αμαξίδιο. Όλοι οι καθιστικοί ασθενείς θα πρέπει να διαθέτουν ηλεκτρικά/ηλεκτροκίνητα αναπηρικά αμαξίδια με εξετασμένα μέσα στήριξης του σώματος και συστήματα καθίσματος.</p> <p>Η λειτουργία κλίσης και/ή ανάκλισης και ανύψωσης καθίσματος είναι μερικές φορές απαραίτητη στους πιο αδύναμους ασθενείς.</p> <p>Τα ελαφριά, χειροκίνητα αναπηρικά αμαξίδια ή οι ηλεκτρικά υποβοηθούμενοι τροχοί είναι ιδανικά για την δυνατότητα αυτοπροώθησης στους δυνατότερους ασθενείς.</p>



Περιπατητικοί	<i>Βελτίωση λειτουργικότητας και κινητικότητας</i>	Προτείνετε αερόβιες ασκήσεις και γενικές ασκήσεις φυσικής κατάστασης για
Χρονομετρούμενες δοκιμασίες Μέτρηση αντοχής (6MWT) Πτώσεις Κλίμακες λειτουργικότητας (HFMSE, RULM) Μυϊκή αδυναμία (Δοκιμασίες αντοχής) Συγκάμψεις (Εξέταση εύρους κίνησης [ROM], γωνιομετρία)	<i>Διατάσεις</i>	τους περιπατητικούς ασθενείς με SMA. Οι επιλογές περιλαμβάνουν: Κολύμπι, περπάτημα, ποδηλασία, γιόγκα, ιπποθεραπεία, κωπηλασία, ελλειπτικά μηχανήματα άσκησης. Το πρόγραμμα άσκησης θα πρέπει να είναι σχεδιασμένο και να παρακολουθείται από φυσικοθεραπευτή ή κινησιοθεραπευτή που γνωρίζει τα χαρακτηριστικά της ασθένειας. Ιδανική διάρκεια αερόβιας άσκησης: τουλάχιστον 30 λεπτά
Ορθοστατικός έλεγχος Σκολίωση Εξάρθρωση ισχίου	<i>Τοποθέτηση και Εφαρμογή νάρθηκα</i>	Ελάχιστη συχνότητα: 2-3 φορές/εβδομάδα, ιδανική: 3-5 Διατήρηση ευελιξίας μέσα από ενεργητικές υποβοηθούμενες διατάσεις και χρήση όρθωσης ανάλογα με τις συγκεκριμένες ανάγκες. Προτείνετε κάποια μορφή ασκήσεων ισορροπίας. Οι ορθώσεις κάτω άκρων χρησιμοποιούνται για την ορθοστάτιση και τη λειτουργικότητα του αστραγάλου και του γονάτου, Ο θωρακικός νάρθηκας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της στάσης του σώματος σε καθιστή θέση

ROM, εύρος κίνησης, CHOP INTEND, Εξέταση Νευρομυϊκών Διαταραχών του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφειας, HINE, Νηπιακή Νευρολογική Εξέταση Hammersmith, AFOs, κνημοποδικές ορθώσεις, KAFOs, μηροκνημοποδικές ορθώσεις, TLSOs, θωρακοσφυϊκοίερές ορθώσεις, HFMSE, Κλίμακα Κινητικής Λειτουργικότητας Hammersmith, RULM, Αξιολόγηση Κινητικότητας Άνω Άκρων, MFM, Κλίμακα Μέτρησης Κινητικής Λειτουργικότητας, 6MWT, Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, ADL, καθημερινές δραστηριότητες, SMA, νωτιαία μυϊκή ατροφία.

Είναι ιδιαίτερα σημαντική, κατά τη διάρκεια ασθενειών ή περιεχειρητικών περιόδων και προληπτικά, η εφαρμογή κατάλληλης αναπνευστικής διαχείρισης προκειμένου να εξασφαλιστεί η βατότητα του αεραγωγού και ο ικανοποιητικός αερισμός. Οι χειρωνακτικές τεχνικές συμπεριλαμβάνουν μαλάξεις, δονήσεις και την τοποθέτηση κατά τρόπο ώστε να επιτρέπεται η παροχέτευση εκκρίσεων.

#### 2.4.2. Καθιστικοί ασθενείς

Οι κύριοι στόχοι της αποκατάστασης στους καθιστικούς ασθενείς είναι η αποτροπή των συγκάμψεων και της σκολίωσης και η διατήρηση, η επαναφορά ή η βελτίωση της λειτουργικότητας και της κινητικότητας.

**2.4.2.1. Διατάσεις.** Οι λεπτομέρειες της διατατικής διαδικασίας περιλαμβάνουν τεχνικές που μπορούν να επιτευχθούν χειρωνακτικά και μέσω της χρήσης ορθώσεων, ναρθικών, ενεργητικών-υποβοηθούμενων διατάσεων, ορθοστάτησης, διατάξεων στήριξης σε όρθια θέση και τεχνικών τοποθέτησης όπως η διαδοχική εφαρμογή γύψου. Οι λεπτομέρειες της διατατικής διαδικασίας θα πρέπει να εκτελούνται και/ή να επιτηρούνται από φυσικοθεραπευτή ή κινησιοθεραπευτή. Οι γονείς και οι πάροχοι φροντίδας θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι στην εκτέλεση καθημερινών διατατικών δραστηριοτήτων.

Η διάρκεια της συνεδρίας για αποτελεσματική εκτέλεση διατάσεων εξαρτάται από τις ανάγκες του κάθε ασθενή και από τους στόχους αποκατάστασης.

**2.4.2.2. Τοποθέτηση σώματος.** Η χρήση θωρακοσφυϊκοϊερών ορθώσεων συνίσταται για την ορθοστάτιση και τη βελτίωση της λειτουργικότητας. Ο αυχενικός νάρθηκας χρησιμοποιείται συχνά για ασφάλεια και κατά την μετακίνηση. Στατικές, δυναμικές και λειτουργικές ορθώσεις χρησιμοποιούνται για την τοποθέτηση και την στάση σε όρθια θέση και, όταν είναι απαραίτητο, στην υποβοηθούμενη βάδιση.

Η υποβοηθούμενη στάση σε όρθια θέση είναι σημαντική για τη διευκόλυνση της εκτέλεσης των διατάσεων στα κάτω άκρα, καθώς επίσης και για τη βελτίωση των σωματικών λειτουργιών και της υγείας των οστών, επιτρέπει την συμμετοχή σε όρθια θέση και βελτιώνει την στάση της σπονδυλικής στήλης και του κορμού.

**2.4.2.3. Κινητικότητα και άσκηση.** Όλοι οι καθιστικοί ασθενείς θα πρέπει να διαθέτουν ηλεκτρικά/ηλεκτροκίνητα αναπηρικά αμαξίδια με εξατομικευμένα μέσα στήριξης του σώματος και συστήματα καθίσματος. Οι αξιολογήσεις για κίνηση με ηλεκτροκίνητο αναπηρικό αμαξίδιο μπορούν να ξεκινήσουν πριν από την ηλικία των 2 ετών [46]. Τα ελαφριά, χειροκίνητα αναπηρικά αμαξίδια ή οι ηλεκτρικά υποβοηθούμενοι τροχοί είναι ιδανικοί για τη δυνατότητα αυτοπροώθησης στους δυνατότερους ασθενείς. Η εκτέλεση προγραμμάτων και δραστηριοτήτων άσκησης που προάγουν την ενεργοποίηση των μυών θα πρέπει να ενθαρρύνεται, δεδομένου ότι μπορεί να επηρεάσει τη διατήρηση και τη βελτίωση της λειτουργικότητας, της δύναμης, του εύρους κίνησης, την αντοχής, της ισορροπίας, των καθημερινών δραστηριοτήτων και της συμμετοχής στο σχολείο, σε κοινωνικές εκδηλώσεις και εργασία. Οι ασκήσεις που ενδείκνυνται για τους καθιστικούς ασθενείς περιλαμβάνουν την υδροθεραπεία, την ομόκεντρη και έκκεντρη άσκηση,

καθώς επίσης την αερόβια άσκηση και τις γενικές ασκήσεις φυσικής κατάσταση με ή χωρίς αντίσταση.

**2.4.2.4. Φυσικοθεραπεία θώρακος.** Όπως και στους μη καθιστικούς ασθενείς, η φυσικοθεραπεία θώρακος αποτελεί σημαντικό μέρος της αξιολόγησης και της διαχείρισης, ιδιαίτερα όσον αφορά στον τύπο 2 της ασθένειας, τόσο ως προληπτικό μέτρο όσο και κατά την διάρκεια ασθενειών ή περιεχειρητικών περιόδων. Οι χειρωνακτικές τεχνικές είναι παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν στους μη καθιστικούς ασθενείς.

#### 2.4.3. Περιπατητικοί ασθενείς

Οι κύριοι στόχοι της αποκατάστασης στους περιπατητικούς ασθενείς είναι η διατήρηση, η επαναφορά ή η βελτίωση της λειτουργικότητας, της κινητικότητας και του επαρκούς εύρους κίνησης των αρθρώσεων, καθώς και η βελτίωση της ισορροπίας και της αντοχής.

**2.4.3.1. Προγράμματα άσκησης/δραστηριότητας.** Τα προγράμματα άσκησης περιλαμβάνουν πολλές από τις προτάσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τους καθιστικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, κάποιο είδος ασκήσεων ισορροπίας, τόσο δυναμικής όσο και στατικής μορφής, θα πρέπει επίσης να αποτελεί μέρος του προγράμματος ασκήσεων.

**2.4.3.2. Διατάσεις και εύρος κίνησης.** Οι λεπτομέρειες των διατάσεων και των ασκήσεων εύρους κίνησης περιλαμβάνουν: παθητικές διατάσεις και ενεργητικές-υποβοηθούμενες τεχνικές. Οι ορθώσεις κάτω άκρων χρησιμοποιούνται κυρίως για τη διατήρηση της ευελξίας, της ορθοστάτισης και της λειτουργικότητας των αστραγάλων και των γονάτων. Ο θωρακικός νάρθηκας συνήθως δεν χρησιμοποιείται στο περιπατητικό στάδιο, καθώς ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα βάδισης και να περιορίσει αποτελεσματικές αντισταθμιστικές στρατηγικές, ωστόσο, όταν είναι απαραίτητος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βελτιώσει την στάση σε καθιστή θέση.

**2.4.3.3. Κινητικότητα.** Για τη διασφάλιση της λειτουργικής ανεξαρτησίας, συνιστάται η χρήση ελαφριών χειροκίνητων αναπηρικών αμαξιδίων ή ηλεκτροκίνητα υποβοηθούμενων τροχών όταν παρατηρηθεί μείωση της αντοχής. Παρομοίως, μπορεί να εξεταστεί η χρήση ηλεκτρικών/ηλεκτροκίνητων αναπηρικών αμαξιδίων ή ηλεκτροκίνητων σκούτερ, προκειμένου να διευκολυνθεί η ανεξάρτητη κίνηση σε μεγαλύτερες αποστάσεις.

### 2.5. Ορθοπεδική διαχείριση

#### 2.5.1. Διαχείριση παραμόρφωσης σπονδυλικής στήλης

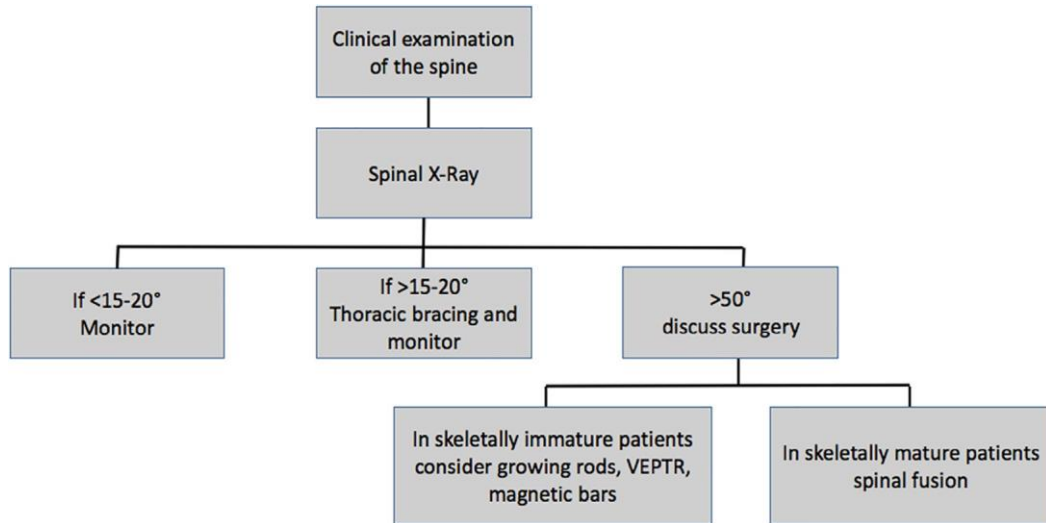
**2.5.1.1. Μη καθιστικοί ασθενείς.** Μέχρι τώρα, εξαιτίας του περιορισμένου ποσοστού επιβίωσης, η σπονδυλική διαχείριση σπάνια εξετάζοταν ως πιθανή επιλογή στους μη καθιστικούς ασθενείς, εκτός αν παρουσίαζαν σταθερή αναπνευστική και διατροφική λειτουργία [3,47]. Ειδικό σκληρού τύπου νάρθηκες που επιτρέπουν την σταθεροποίηση σε καθιστή θέση μπορούν να χρησιμοποιηθούν, με την προϋπόθεση ότι δεν θίγεται η αναπνευστική λειτουργία (Εικόνα 3). Η μέτρηση της γωνίας Cobb σε ύπτια θέση ή σε καθιστή θέση χρησιμοποιώντας νάρθηκα κορμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την μεταπαρακολούθηση [47]. Η εμφάνιση νέων θεραπειών που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού επιβίωσης και την συνολική λειτουργική βελτίωση

[7,8], αλλάζει με γρήγορους ρυθμούς το σενάριο της σπονδυλικής διαχείρισης σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

#### 2.5.1.2. Καθιστικοί ασθενείς

2.5.1.2.1. *Αξιολόγηση.* Η σκολίωση παραμένει εξαιρετικά διαδεδομένη σε παιδιά με SMA τύπου 1 και 2, με συχνότητα εμφάνισης 60–90% και αρχική εκδήλωση κατά την πρώιμη παιδική ηλικία [1,48]. Οι υποτονικές σπονδυλικές καμπύλες εξελίσσονται συνεχώς κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Η θωρακική κύρτωση επίσης εκδηλώνεται στους περισσότερους ασθενείς σε διαφορετικό βαθμό.

Ο έλεγχος της σπονδυλικής στήλης θα πρέπει να διεξάγεται ως μέρος της τακτικής κλινικής εξέτασης. Όταν προκύψει υποψία κυφοσκολίωσης κατά τη δοκιμασία πρόσθιας κάμψης σε καθιστή ή όρθια θέση, θα πρέπει να διενεργηθεί προσθιοπίσθια και πλευρική ακτινογραφική προβολή της σπονδυλικής στήλης σε όσο το δυνατόν πιο όρθια θέση, η οποία να μπορεί να επιτευχθεί ανεξάρτητα από τον ασθενή (δηλ. καθιστή θέση σε παιδιά που μπορούν να καθίσουν ανεξάρτητα, όρθια θέση σε ασθενείς με SMA τύπου 3) προκειμένου να προσδιοριστεί και να υπολογιστεί ο βαθμός σπονδυλικής παραμόρφωσης τόσο στο στεφανιαίο όσο και στο οβελιαίο επίπεδο. Για τους ασθενείς με SMA τύπου 1 και 2, η σκολίωση  $>20^\circ$  θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες μέχρι τη έλευση της σκελετικής ωρίμανσης και μία φορά τον χρόνο σε σκελετικά ώριμους ασθενείς. Η διαχείριση με χρήση σπονδυλικής όρθωσης θεωρείται ότι υποστηρίζει τον κορμό που παρουσιάζει υποτονία και συμβάλλει στην αντιμετώπιση της σκολίωσης  $>20^\circ$ , ειδικά σε ένα παιδί στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης [42,49]. Δεν υπήρξε ομοφωνία ως προς τον τύπο νάρθηκα που πρέπει να χρησιμοποιηθεί, καθώς προτείνονται τόσο οι σκληρού όσο και οι μαλακού τύπου θωρακοσφυϊκές ορθώσεις.



Εικόνα 3 Διαχείριση παραμόρφωσης σπονδυλικής στήλης (VEPTR: Εμφύτευση Σπονδυλικών Εκτεινόμενων Πλευρών Τιτανίου).

**2.5.1.2.2. Χειρουργική επέμβαση.** Η εφαρμογή νάρθηκα αποτελεί παρηγορητική αγωγή και δεν μπορεί να εμποδίσει την εξέλιξη της σπονδυλικής παραμόρφωσης [49,50]. Σαν αποτέλεσμα, τα σπονδυλικά εμφυτεύματα συχνά ενδείκνυνται για τη διατήρηση της ισορροπίας του κορμού σε καθιστή θέση, την ευθυγράμμιση της θωρακικής παραμόρφωσης προκειμένου να διευκολυνθεί η αναπνευστική λειτουργία και η συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής [50–55]. Η απόφαση για την τοποθέτηση σπονδυλικών εμφυτευμάτων βασίζεται ως επί το πλείστον στο εύρος της καμπύλης (δηλ. μέγιστη καμπύλη γωνίας Cobb  $\geq 50^\circ$ ) και τον βαθμό εξέλιξης ( $\geq 10^\circ$  τον χρόνο). Άλλοι παράγοντες, όπως η φθίνουσα αναπνευστική λειτουργία, η θωρακική παραμόρφωση (parasol rib deformity), η υπερκύφωση και η αρνητική επίδραση στη λειτουργική κινητικότητα, η πυελική λοξότητα και η ανισορροπία του κορμού θα πρέπει επίσης να εξεταστούν. Η εξέταση της αναπνευστικής λειτουργίας θα πρέπει να θεωρείται μέρος της προεγχειρητικής αξιολόγησης προκειμένου να διευκρινιστεί ο βαθμός χειρουργικής επικινδυνότητας και η μετεγχειρητική αναπνευστική διαχείριση.

Υπήρξε ομοφωνία ως προς το ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της σπονδυλικής παραμόρφωσης θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι την ηλικία των 4 ετών (Συμπληρωματικός Πίνακας S4).

Στους σκελετικά *ανώριμους* ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ως 10 ετών, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα τοποθέτησης φιλικών προς την ανάπτυξη σπονδυλικών εμφυτευμάτων, τα οποία σταθεροποιούν και βελτιώνουν την σπονδυλική παραμόρφωση, επιτρέποντας ωστόσο την συνέχιση της σπονδυλικής ανάπτυξης [3,50,52,56–60]. Προκειμένου να περιοριστεί η ανάγκη επανάληψης της επέμβασης, πρόσφατα χρησιμοποιήθηκαν μαγνητικά ελεγχόμενες ράβδοι ανάπτυξης [61] στη θέση των παραδοσιακών ράβδων ανάπτυξης που απαιτούν διαδοχικές χειρουργικές επιμηκύνσεις [62–65]. Για παιδιά ηλικίας 8 έως 12 ετών, υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στα μέλη της επιτροπής των ειδικών ως προς τις πρακτικές που χρησιμοποιήθηκαν. Η επιλογή της χειρουργικής προσέγγισης βασίστηκε στις κλινικές μεταβλητές, ιδιαίτερα στη σκελετική ωρίμανση και στην εναπομείνασα σπονδυλική ανάπτυξη. Στους σχεδόν ώριμους σκελετικά ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω θα πρέπει να διενεργηθεί οριστική οπίσθια σπονδυλοδεσία χρησιμοποιώντας διπλή ράβδο και πολλαπλά άγκιστρα, με ή χωρίς επέκταση στην πύελο, ανάλογα με το κατά πόσο η πύελος αποτελεί μέρος της καμπύλης της σκολίωσης [66]. Παρόλο που δεν υπήρχαν δημοσιευμένες μελέτες αναφορικά με τον τρόπο ενδορραχιαίας πρόσβασης σε ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκαν σπονδυλικά εμφυτεύματα, υπήρξε ομοφωνία ως προς το ότι ένα ή δύο ενδιάμεσα οσφυϊκά επίπεδα θα πρέπει μείνουν καλυμμένα στο κέντρο, προκειμένου να καταστεί δυνατή η ενδορραχιαία πρόσβαση, η οποία είναι απαραίτητη για τη χορήγηση πρόσφατα εγκεκριμένων φαρμάκων, όπως η νουσινερσένη και τα αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια, τα οποία δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η μετατροπή της τοποθέτησης φιλικών προς την ανάπτυξη σπονδυλικών εμφυτευμάτων σε οριστική οπίσθια σπονδυλοδεσία θα πρέπει να αποφασιστεί κατά περίπτωση.

**2.5.1.2.3. Παραμόρφωση θώρακος, θωρακική ανεπάρκεια και αναπνευστική υγεία.** Σαν αποτέλεσμα της περιορισμένης μυϊκής στήριξης του κορμού και του θώρακα, τα παιδιά με SMA παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θωρακικής ανεπάρκειας, εξαιτίας της σκολίωσης και της παραμόρφωσης των τοιχωμάτων της θωρακικής κοιλότητας [50,67]. Η κατάρρευση των θωρακικών τοιχωμάτων (όπως όταν κλείνουμε μια ομπρέλα) συμβάλλει στη θωρακική παραμόρφωση (parasol rib deformity) [53,54,67–69]. Η αναδρομική μελέτη περιπτώσεων παιδιών με υποτονική σκολίωση που αντιμετωπίστηκε μέσω τοποθέτησης φιλικού προς την ανάπτυξη συστήματος είτε θωρακικών είτε σπονδυλικών εμφυτευμάτων αποδείχτηκε ελάχιστα αποτελεσματική στη βελτίωση της θωρακικής παραμόρφωσης ή στην αύξηση του θωρακικού όγκου, ως εκ τούτου δεν συνιστάται [67].

**2.5.1.2.4. Αστάθεια των ισχίων.** Η αστάθεια των ισχίων αποτελεί συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με SMA [3,50,55,70]. Αρκετές παλαιότερες μελέτες τάχθηκαν κατά της διενέργειας χειρουργικής αποκατάστασης, σημειώνοντας ότι τα ισχία στα οποία πραγματοποιήθηκε χειρουργική παρέμβαση παρουσίασαν τάση εκ νέου εξάρθρωσης ή μετατόπισης και ότι η πρόκληση πόνου υπήρξε σπάνια στην παθολογία του ισχίου [3,50,55,70]. Ωστόσο, οι εν λόγω μελέτες δεν αντανάκλουν τις σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές και δεν προχώρησαν στην αξιολόγηση νεαρών ενηλίκων και μέσης ηλικίας ασθενών. Η μονόπλευρη ή αμφίπλευρη αστάθεια των ισχίων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται χειρουργικά μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντικό επίπεδο πόνου.

**2.5.1.2.5. Συγκάμψεις.** Οι συγκάμψεις αποτελούν συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με SMA σαν αποτέλεσμα του περιορισμένου εύρους κίνησης, της παρατεταμένης στατικής τοποθέτησης και της μυϊκής ανισορροπίας αγωνιστή-ανταγωνιστή [50,71,72]. Λειτουργικά και συμπτωματολογικά, οι συγκάμψεις μπορούν να οδηγήσουν στην πρόκληση πόνου και σε αναστολή της λειτουργικότητας σε ασθενείς με SMA [24,42–46,71–75]. Η συντηρητική διαχείριση των συγκάμψεων των συνδέσμων εξετάστηκε στην ενότητα που αφορά στην αποκατάσταση [24,42–46]. Η χειρουργική αντιμετώπιση των συγκάμψεων των άνω ή κάτω άκρων θα πρέπει να εξεταστεί όταν αυτές προκαλούν πόνο ή περιορίζουν τη λειτουργικότητα.

**2.5.1.2.6. Διαχείριση καταγμάτων.** Εξαιτίας της αχρησίας, της οστεοπόρωσης και των χαμηλών τιμών της βιταμίνης D, τα κατάγματα λόγω ευθραυστότητας είναι συχνό φαινόμενο στα παιδιά με SMA τύπου 1 και 2. Η κλειστή ανάταξη μέσω ακινητοποίησης σε γύψο συνιστάται γενικά για μη περιπατητικούς ασθενείς, ωστόσο η παρατεταμένη ακινητοποίηση σε γύψο (>4 εβδομάδες) που επιδεινώνει τη μυϊκή ατροφία και την οστεοπόρωση λόγω αχρησίας θα πρέπει να αποφεύγεται. Περιπατητικοί ασθενείς με κατάγματα των μακρών οστών στα κάτω άκρα και μη περιπατητικοί ασθενείς με κατάγματα των ισχίων μπορούν γενικά να επωφεληθούν από τη χειρουργική σταθεροποίηση με χρήση ενδομυελικών ράβδων ή πλακών γαφύρωσης καταγμάτων για την άμεση αποκατάσταση της οστικής σταθερότητας που

επιτρέπει την επαναφορά του εύρους κίνησης του άκρου και την γρήγορη επούλωση του κατάγματος.

Τα κύρια θέματα που καλύπτονται περιλαμβάνουν τις διαταραχές κατάποσης και τη δυσφαγία, τον έλεγχο του βάρους και την γαστρεντερική δυσλειτουργία (Πίνακας 2).

## 2.6. Διατροφική διαχείριση, κατάποση και γαστρεντερική δυσλειτουργία

Πίνακας 2

Διατροφική αξιολόγηση και παρέμβαση.

	Αξιολόγηση	Παρέμβαση	Παράμετροι φροντίδας
Μη καθιστικοί ασθενείς	Βιντεοακτινοσκοπική Εξέταση της Κατάποσης αμέσως μετά τη διάγνωση και όταν προκύψουν κλινικά σημάδια δυσφαγίας (αδυναμία στον θηλασμό, κόπωση, υγρή ποιότητα φωνής, πνευμονίες) Δυσκολίες στη σίτιση (απραξία κατάποσης, συσπάσεις σιαγόνας, αυξημένος χρόνος γευμάτων) Διατροφική ανάλυση του αρχείου φαγητού/του καθεστώτος σίτισης Διαμήκης ανθρωπομετρία Παρακολούθηση οξείας φροντίδας Εξέταση 25-υδρόξυ βιταμίνης D και Σωματική σύσταση και πυκνότητα Δυσκοιλιότητα	Εάν η εξέταση κατάποσης είναι επιτυχής, εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευθείτε ειδικό προκειμένου να εφαρμόσετε διατροφική αγωγή/τροποποίηση. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς εξέτασης κατάποσης ή ανεπαρκούς ανάπτυξης, εφαρμόστε προληπτικά ρινονησιδικό σωλήνα σίτισης μέχρι την τοποθέτηση εντερικού σωλήνα με λαπαροσκοπική θολοπλαστική στομάχου (Nissen). Ένας διαιτολόγος θα πρέπει να προσαρμόσει την πρόσληψη θερμίδων, υγρών, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών ουσιών και τον χρόνο λήψης των τροφών. Ενδέχεται να ενδείκνυται η διενέργεια διατροφικών εξετάσεων. Κατά την παροχή οξείας φροντίδας ελαχιστοποίηση της περιόδου νηστείας σε λιγότερο από 6 ώρες. Επαρκής πρόσληψη υγρών σε περίπτωση ασθένειας. Παρακολούθηση και αποκατάσταση επιπέδων ηλεκτρολυτών ανάλογα με τις ανάγκες. Παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης για την αντιμετώπιση της υπο/υπεργλυκαιμίας. Πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D για την υγεία των οστών. Επαρκής ενυδάτωση. Χρήση φαρμακευτικής αγωγής για τη ρύθμιση της λειτουργίας του εντέρου.	Προσδιορισμός των κατάλληλων θερμικών αναγκών ανάλογα με την ανάπτυξη. Τα τυποποιημένα διαγράμματα ανάπτυξης αποτελούν ένα καλό εργαλείο για την παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης, ωστόσο, ιδανικά, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με άλλα εργαλεία μέτρησης της σωματικής σύστασης προκειμένου να αξιολογηθεί σωστά η ανάπτυξη. Για βέλτιστη φροντίδα, προτείνεται η διενέργεια αξιολόγησης από διαιτολόγο ανά 3-6 μήνες για τα νεαρά παιδιά και μία φορά τον χρόνο για τα μεγαλύτερα παιδιά/τους ενήλικες. Η αξιολόγηση είναι πολύ σημαντική για άτομα που ακολουθούν ειδική διατροφή.
Καθιστικοί ασθενείς	Αξιολόγηση των συμπτωμάτων δυσφαγίας/αναρρόφησης/Δυσκοιλίες σίτισης Βιντεοακτινοσκοπική εξέταση της Κατάποσης εφόσον προκύψουν κλινικά σημάδια δυσφαγίας. Διατροφική ανάλυση του αρχείου φαγητού/του καθεστώτος σίτισης Διαμήκης ανθρωπομετρία (ύψος, βάρος, περιφέρεια κεφαλής (OFC)) Ενδέχεται να ενδείκνυται η διενέργεια διατροφικών εξετάσεων. Παρακολούθηση οξείας φροντίδας Εξέταση μεταβολισμού της γλυκόζης Εξέταση 25-υδρόξυ βιταμίνης D και Σωματική σύσταση (σάρωση DXA) Δυσκοιλιότητα	Εφόσον η κατάποση είναι ασφαλής, συμβουλευθείτε ειδικό προκειμένου να εφαρμόσετε διατροφική αγωγή/τροποποίηση. Σε περίπτωση αδυναμίας κατάποσης ή αν οι παρεμβάσεις δεν είναι επαρκείς τοποθετήστε ρινικό σωλήνα σίτισης όπως ενδείκνυται πριν από την τοποθέτηση μόνιμου γαστρικού σωλήνα σίτισης. Παρέχετε συμπληρώματα διατροφής σε περίπτωση απώλειας ανάπτυξης. Συμβουλευθείτε διαιτολόγο για την αύξηση της πρόσληψης θερμίδων μέσω θρεπτικά πυκνών τροφών. Προσαρμόστε την πρόσληψη θερμίδων, υγρών, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών ουσιών ανάλογα με την ανάπτυξη και την πρόσληψη. Περιορίστε την πρόσληψη θερμίδων σε υπέρβαρα άτομα και μεγιστοποιήστε την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Ελαχιστοποίηση της νηστείας κατά την παροχή οξείας φροντίδας. Η κατάλληλη διάρκεια της νηστείας εξαρτάται από την προηγούμενη διατροφική κατάσταση και τη φύση του οξέως περιστατικού. Επαρκής πρόσληψη υγρών σε περίπτωση ασθένειας. Παρακολούθηση και αποκατάσταση επιπέδων ηλεκτρολυτών ανάλογα με τις ανάγκες. Παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης για την αντιμετώπιση της υπο/υπεργλυκαιμίας. Ενδείκνυται για άτομα με αυξημένο σωματικό λίπος ή άλλα προδιαβητικά συμπτώματα. Επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D. Συνιστάται διατροφή πλούσια σε ίνες για τη βελτίωση της κινητικότητας και τον περιορισμό της δυσκοιλιότητας. Η αυξημένη κατανάλωση ινών είναι απαραίτητο να συνοδεύεται από επαρκή πρόσληψη υγρών. Ενδέχεται να ενδείκνυται η χρήση φαρμακευτικής αγωγής για τη ρύθμιση της λειτουργίας του εντέρου.	Κατ' ελάχιστο, προτείνεται αξιολόγηση από διαιτολόγο αμέσως μετά τη διάγνωση και εφόσον υπάρχει ανησυχία για υπο/υπερσιτισμό. Για βέλτιστη φροντίδα, προτείνεται η διενέργεια αξιολόγησης από διαιτολόγο ανά 3-6 μήνες για τα νεαρά παιδιά και μία φορά τον χρόνο για τα μεγαλύτερα παιδιά/τους ενήλικες. Η αξιολόγηση είναι πολύ σημαντική για άτομα που ακολουθούν ειδική διατροφή.
Περιπατητικοί ασθενείς	Επισκεφθείτε διαιτολόγο για ζητήματα που αφορούν υποσιτισμό/υπερσιτισμό Διατροφική ανάλυση/παρακολούθηση σε περίπτωση λιποβαρούς ή υπέρβαρου ασθενούς. Διαμήκης ανθρωπομετρία (ύψος, βάρος, περιφέρεια κεφαλής (OFC)) Εξέταση μεταβολισμού της γλυκόζης Εξέταση 25-υδρόξυ βιταμίνης D	Παρέχετε διατροφή που περιέχει μακροθρεπτικές και μικροθρεπτικές ουσίες σύμφωνα με τις οδηγίες για ένα υγιές καθιστικό άτομο. Περιορισμός της πρόσληψης θερμίδων προκειμένου να αποτραπεί η παχυσαρκία. Ελαχιστοποίηση της νηστείας κατά την παροχή οξείας φροντίδας Ενδείκνυται για άτομα με αυξημένο σωματικό λίπος ή άλλα προδιαβητικά συμπτώματα Πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D για την υγεία των οστών εφόσον είναι απαραίτητο.	

Για όλους τους τύπους SMA η διενέργεια τακτικών αξιολογήσεων της ανάπτυξης είναι σημαντική και θα πρέπει να ζητηθεί η συμβολή ειδικού διατροφολόγου προκειμένου να διαμορφώσει την κατάλληλη διατροφή, παρακολουθώντας όχι μόνο το βάρος, αλλά και την πρόσληψη υγρών, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών ουσιών, ειδικά την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D για την υγεία των οστών [76–78]. Δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα ειδικά διαγράμματα ανάπτυξης για την περίπτωση της SMA. Σε δεύτερο επίπεδο μετά τη μεταβολή της σωματικής σύστασης στην SMA [79–81], οι απόψεις των ειδικών αποκλίνουν όσον αφορά στη μεμονωμένη χρήση τυποποιημένων διαγραμμάτων ανάπτυξης για την παρακολούθηση της ορθής εξέλιξης της ανάπτυξης, αν και αυτά μπορεί να συμβάλλουν στην παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης. Σε όλους τους τύπους είναι σημαντικό να τίθενται ερωτήσεις και να καταγράφονται λεπτομέρειες σχετικά με τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως η εμφάνιση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, η δυσκοιλιότητα, η χρήση ρυθμιστικών παραγόντων για τη λειτουργία του εντέρου, η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και ο έμετος.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις πιθανών μεταβολικών ανωμαλιών σε ασθενείς με SMA, όπως είναι η μεταβολική οξέωση, ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπαρών οξέων, η υπερλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία, η υπογλυκαιμία και τα μυϊκά μιτοχονδριακά ελαττώματα [82–84]. Διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην παγκρεατική ανάπτυξη έχουν αναφερθεί σε ποντίκια με SMA [85–89]. Η εμφάνιση ανωμαλιών στον μεταβολισμό της γλυκόζης αργότερα επιβεβαιώθηκε σε ορισμένους υπέρβαρους ασθενείς με SMA [90,91], ενώ οι διαφορές στο πάγκρεας επαληθεύτηκαν σε αποβιώσαντα ασθενή με SMA 185.

### 2.6.1. Μη καθιστικοί ασθενείς

**2.6.1.1. Αξιολόγηση.** Η ασφαλής κατάποση είναι μία από τις πιο σημαντικές πτυχές προς εξέταση για τους μη καθιστικούς ασθενείς (Συμπληρωματικός Πίνακας S5). Η δυσλειτουργία των προμηκικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε αναρρόφηση και αναπνευστικές λοιμώξεις. Συνιστάται η διενέργεια πλήρους ακτινοσκοπικής εξέτασης με τροποποιημένη κατάποση βαρίου αμέσως τη διάγνωση και, εφόσον τα αποτελέσματα της εξέτασης είναι φυσιολογικά, τακτική παρακολούθηση προκειμένου να εντοπιστούν πιθανά πρώιμα σημάδια δυσκολιών στην σίτιση. Η σύγκριση των μασητήριων μυών συχνά εμφανίζεται στους ασθενείς μέχρι την ηλικία του ενός έτους περιορίζοντας τη δυνατότητα χορήγησης τροφής από το στόμα. Αυτό ενδέχεται να αποτελέσει περιοριστικό παράγοντα για ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με νουσιναρσίνη και παρουσιάζουν βελτίωση στη δύναμη των προμηκικών μυών.

Η βέλτιστη διατροφική διαχείριση περιλαμβάνει τη διαμήκη αξιολόγηση του βάρους και του ύψους, καθώς και τη διατροφολογική ανάλυση. Στους ασθενείς τύπου 1, η αδυναμία των μασητήριων μυών, η δυσφαγία και τα αναπνευστικά προβλήματα είναι υπεύθυνα για την περιορισμένη πρόσληψη θερμίδων και για τον κίνδυνο υποσιτισμού. Επιπρόσθετα, η αυξημένη προσπάθεια αναπνοής ενδέχεται να αυξήσει την κατανάλωση ενέργειας και τις

θερμιδικές απαιτήσεις, εντείνοντας τον κίνδυνο υποσιτισμού.

**2.6.1.2. Παρέμβαση.** Ως προληπτική φροντίδα σε περίπτωση αποτυχημένης εξέτασης κατάποσης ή ανεπαρκούς ανάπτυξης, συνιστάται η τοποθέτηση προσωρινού ρινογαστρικού ή ρινονησιδικού σωλήνα σίτισης μέχρι την τοποθέτηση μόνιμου σωλήνα γαστροστομίας. Δεν υπήρξε ενιαία ομοφωνία, ωστόσο πολλοί ειδικοί προτιμούν τη διενέργεια της θολοπλαστικής Nissen σε συνδυασμό με την τοποθέτηση σωλήνα γαστροστομίας, ως δευτερεύουσα αντιμετώπιση για την εμφάνιση μειωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας, παλινδρόμησης και αυξημένης πίεσης που συνδέεται με τη χορήγηση αναπνευστικής αγωγής [92] (Συμπληρωματικός Πίνακας S6).

Υπάρχει ακόμα μικρότερος βαθμός ομοφωνίας όσον αφορά στην επίδραση του είδους της διατροφής [12]. Οι απόψεις των ειδικών αποκλίνουν σε σχέση με την εφαρμογή διατροφής με βάση τα αμινοξέα, ένα είδος διατροφής που βασίζεται στη χρήση μαθηματικών τύπων [83,93]. Οι ειδικοί συμφωνούν ότι το είδος και η χορήγηση της διατροφής θα πρέπει να εξαρτώνται από την ανεκτικότητα του ατόμου. Η επαρκής ενυδάτωση καθώς και η λήψη εντερικών ρυθμιστικών παραγόντων, προβιοτικών και φαρμακευτικής αγωγής για την κινητικότητα του εντέρου συνιστάνται προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας και της γαστρεντερικής δυσκινησίας.

Όσον αφορά στις διατροφικές πτυχές κατά την παροχή οξείας φροντίδας σε μη καθιστικούς ασθενείς, συνιστάται ανεπιφύλακτα να αποφεύγεται η νηστεία, προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης, ανωμαλιών στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και υπο/υπεργλυκαιμίας [82,83,93–95]. Μια αποκλίνουσα άποψη ειδικών αναφέρει ότι διατροφή που αποτελεί πηγή πρωτεϊνών θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε χρονικό διάστημα 6 ωρών κατά την εμφάνιση οξέων επεισοδίων. Η επαρκής ενυδάτωση και η ισορροπία των επιπέδων ηλεκτρολυτών επιβάλλεται κατά τη διάρκεια ασθένειας.

### 2.6.2. Καθιστικοί ασθενείς

**2.6.2.1. Αξιολόγηση.** Για παροχή βέλτιστης φροντίδας, συνιστάται η διενέργεια διατροφικών αξιολογήσεων αμέσως μετά τη διάγνωση, ανά περιοδικά διαστήματα 3–6 μηνών για τα νεαρά παιδιά και μία φορά τον χρόνο στην συνέχεια.

Οι δυσκολίες στο μάσημα και η κόπωση κατά τη σίτιση αποτελούν συχνά φαινόμενα στους καθιστικούς ασθενείς [96,97]. Η ασφαλής κατάποση και ο κίνδυνος αναρρόφησης αποτελούν επίσης πηγή προβληματισμού. Ιστορικό επεισοδίων πνιγμού ή βήχα κατά τη σίτιση θα πρέπει να εξετάζεται και να παρακολουθείται με τη διενέργεια εξετάσεων κατάποσης.

Συνιστάται επίσης η διενέργεια αξιολογήσεων σίτισης ώστε να εφαρμοστούν τυχόν τροποποιήσεις στη χορήγηση της τροφής/κινησιοθεραπεία, προκειμένου να επιτευχθεί η ασφαλής κατάποση και η αποτελεσματική λήψη τροφής.

Η διαμήκη αξιολόγηση του βάρους και του ύψους σε συνδυασμό με τις μετρήσεις της σωματικής σύστασης συνιστάνται προκειμένου να επιτευχθεί η κατάλληλη ανάπτυξη.

Η αξιολόγηση της παχυσαρκίας καθώς και των ανωμαλιών στον μεταβολισμό της γλυκόζης ενδέχεται να συνιστάται για υπέρβαρους καθιστικούς ασθενείς. Ορισμένοι ειδικοί αναφέρουν ότι στους καθιστικούς ασθενείς με SMA θα πρέπει

να αξιολογείται η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας/ υπερβολικής αύξησης του βάρους όταν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) είναι μεγαλύτερος από το 25ο εκατοστημόριο [91].

Η αξιολόγηση της πρόσληψης υγρών και ινών συνίσταται όταν υπάρχει συχνή εκδήλωση δυσκοιλιότητας.

**2.6.2.1. Παρέμβαση.** Σε μια σειρά περιπτωσιολογικών μελετών το 37% των καθιστικών ασθενών παρουσιάζουν ανεπαρκή ανάπτυξη και χρήζουν παρέμβασης [96]. Οι σωλήνες σίτισης χρησιμοποιούνται συχνά στον συγκεκριμένο πληθυσμό για συμπληρωματική και όχι ως καθολική διατροφή, ενώ οι προτάσεις για τη χρήση σωλήνων σίτισης και οι συστάσεις για τη διενέργεια γαστρεντερικών χειρουργικών παρεμβάσεων εξαρτώνται από την κατάσταση του ατόμου.

Οι καθιστικοί ασθενείς ενδέχεται να κινδυνεύουν από υπερβολική αύξηση βάρους/ παχυσαρκία καθώς μεγαλώνουν, ως αποτέλεσμα της μείωσης της σωματικής δραστηριότητας εξαιτίας της αδυναμίας και της αλλαγής της σωματικής σύστασης [80,91]. Παράγοντες ανησυχίας όσον αφορά στα υπέρβαρα άτομα αποτελούν η περιορισμένη κινητικότητα και ο κίνδυνος εμφάνισης συνοδών νοσημάτων, όπως η πιθανότητα εκδήλωσης μεταβολικού συνδρόμου [86,93].

Το είδος της διατροφής ποικίλλει στους καθιστικούς ασθενείς. Η πρόσληψη θερμίδων, πρωτεϊνών, λιπαρών και υδατανθράκων υπολογίζεται αρχικά με τη χρήση τυποποιημένων εξισώσεων [98] και θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση την ανάπτυξη και τα αποτελέσματα των ιατρικών εξετάσεων. Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την εφαρμογή διατροφής με βάση τα αμινοξέα και δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση συνθετικών αμινοξέων αντί για αυτούσιες πρωτεΐνες σε ασθενείς με SMA.

Με βάση την εμπειρία και τις περιπτωσιολογικές μελέτες [93–95] οι ειδικοί συνιστούν τον περιορισμό του χρόνου νηστείας κατά την εκδήλωση οξέων περιστατικών, καθώς και την παρακολούθηση και την κατάλληλη αναπλήρωση των επιπέδων ηλεκτρολυτών και υγρών.

Ανάλογα με την σοβαρότητα της δυσκοιλιότητας, η πρόσληψη ινών, προβιοτικών και εντερικών ρυθμιστικών παραγόντων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

### 2.6.3. Περιπατητικοί ασθενείς

Στον συγκεκριμένο πληθυσμό, η εμφάνιση δυσλειτουργίας στην κατάποση και δυσκολιών στη σίτιση είναι σπάνια. Συνιστάται η αξιολόγηση από διαιτολόγο/διατροφολόγο σε περίπτωση διατροφικών διαταραχών. Τον μεγαλύτερο διατροφικό προβληματισμό για τους περιπατητικούς ασθενείς με SMA αποτελεί ο κίνδυνος εμφάνισης παχυσαρκίας και υπερβολικής αύξησης του βάρους, καθώς αυτό μπορεί να περιορίσει την κινητικότητα και να αυξήσει τον κίνδυνο ασθενειών που συνδέονται με την παχυσαρκία, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και ο διαβήτης.

**2.6.3.1. Υγεία των οστών.** Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η SMN

παίζει έναν συγκεκριμένο ρόλο στον μεταβολισμό των οστών αλληλεπιδρώντας με τον παράγοντα ενεργοποίησης των οστεοκλαστών [99]. Ως εκ τούτου, η υψηλή συχνότητα εμφάνισης οστεοπενίας και καταγμάτων στους ασθενείς με SMA ενδέχεται να μην οφείλεται απλώς στη μυϊκή αδυναμία και στην έλλειψη άσκησης [76,100,101]. Συνιστάται η διενέργεια περιοδικής Οστεοπυκνομετρίας με Διπλή Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση (DEXA) για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με SMA μία φορά τον χρόνο. Υπήρξε ομοφωνία ανάμεσα στους ειδικούς αναφορικά με το ότι τα επίπεδα και η πρόσληψη Βιταμίνης D θα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο και ότι θα πρέπει να χορηγούνται συμπληρώματα σε περίπτωση που αυτά είναι χαμηλά ή εφόσον εκδηλωθεί οστεοπενία. Σε περίπτωση συχνών καταγμάτων, μπορεί να επανεξεταστεί η χορήγηση δισφοσφωνικών.

## 3. Συμπεράσματα

Οι συστάσεις που αναφέρθηκαν στο πρώτο μέρος παρέχουν μια συνοπτική παρουσίαση αυτών που θα πρέπει να θεωρούνται πρότυπα φροντίδας για την SMA. Η έκθεση υπογραμμίζει την σημασία μιας διεπιστημονικής προσέγγισης και του ρόλου του νευρολόγου/παιδιάτρου νευρολόγου στον συντονισμό, από κοινού με τις οικογένειες, των διαφόρων πτυχών φροντίδας.

Αναφορικά με το σύνολο των πτυχών φροντίδας που εξετάζονται, συχνά υπήρξαν ελάχιστα δημοσιευμένα στοιχεία και οι συστάσεις που περιγράφονται είναι το αποτέλεσμα των πληροφοριών που ήταν διαθέσιμες στη βιβλιογραφία, καθώς και των ιατρικών απόψεων των ειδικών, μετά από την εφαρμογή της τεχνικής των Δελφών με τεκμηριωμένο τρόπο, προκειμένου να ταξινομηθούν η ομοφωνία και η καταλληλότητα των αξιολογήσεων και των παρεμβάσεων. Οι ομάδες εργασίας εντόπισαν τις πτυχές που αντιπροσωπεύουν τη βέλτιστη φροντίδα, ωστόσο δεδομένου ότι ορισμένες από τις συστάσεις ενδέχεται να μην είναι εύκολο να εφαρμοστούν σε ιατρικά κέντρα ή χώρες με πιο περιορισμένους πόρους, έγινε προσπάθεια να εντοπιστούν αξιολογήσεις ή παρεμβάσεις που αποτελούν την *ελάχιστη φροντίδα* που οι οικογένειες θα πρέπει να αναμένουν να βρουν σε οποιοδήποτε κέντρο αντιμετώπισης νευρομυϊκών διαταραχών.

Το δεύτερο μέρος της έκθεσης θα εστιάσει σε άλλες πτυχές φροντίδας, όπως η αναπνευστική και η οξεία φροντίδα, η εμπλοκή άλλων οργάνων, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και τα ζητήματα δεοντολογίας.

## Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν το Ευρωπαϊκό Κέντρο Νευρομυϊκών Παθήσεων (ENMC), το διεθνές δίκτυο TREAT-NMD, την SMA Europe, την SMA support UK, το SMA Foundation, την Cure SMA και την Italian Telethon για την υποστήριξή τους.



**Ομάδα Φροντίδας SMA****Θέμα:** Διάγνωση και Γενετική**Επικεφαλής Ομάδας Εργασίας:** Francesco Muntoni (HB), Brunhilde Wirth (Γερμανία)**Συμμετέχοντες Ομάδας Εργασίας:** Francesco Danilo Tiziano (Ιταλία), Janbernd Kirschner (Γερμανία), Eduardo Tizzano (Ισπανία), Haluk Topaloglu (Τουρκία), Kathy Swoboda, (ΗΠΑ), Nigel Laing (Αυστραλία), Saito Kayoko (Ιαπωνία), Thomas Prior (ΗΠΑ), Wendy K Chung (ΗΠΑ), Shou-Mei-Wu (Ταϊβάν)**Θέμα:** Φυσικοθεραπεία και Αποκατάσταση**Επικεφαλής Ομάδας Εργασίας:** Jacqueline Montes (ΗΠΑ), Elena Mazzzone (Ιταλία), Marion Main (HB)**Συμμετέχοντες Ομάδας Εργασίας:** Caron Coleman (HB), Richard Gee (ΗΠΑ), Allan Glanzman (ΗΠΑ), Anna-Karin Kroksmark (Σουηδία), Kristin Krosschell (ΗΠΑ), Leslie Nelson (ΗΠΑ), Kristy Rose (Αυστραλία), Agnieszka Stepien (Πολωνία), Carole Vuillerot (Γαλλία)**Θέμα:** Ορθοπαιδική φροντίδα**Επικεφαλής Ομάδας Εργασίας:** Michael Vitale (ΗΠΑ), Brian Snyder (ΗΠΑ), Susana Quijano-Roy (Γαλλία)**Συμμετέχοντες Ομάδας Εργασίας:** Jean Dubousset (Γαλλία), David Farrington (Ισπανία), Jack Flynn (ΗΠΑ), Matthew Halanski (ΗΠΑ), Carol Hasler (Ελβετία), Lotfi Miladi (Γαλλία), Christopher Reilly (Καναδάς), Benjamin Roye (ΗΠΑ), Paul Sponseller (ΗΠΑ), Muharrem Yazici (Τουρκία)**Θέμα:** Διατροφή, Ανάπτυξη και Υγεία των Οστών**Επικεφαλής Ομάδας Εργασίας:** Rebecca Hurst (ΗΠΑ), Enrico Bertini (Ιταλία)**Συμμετέχοντες Ομάδας Εργασίας:** Stacey Tarrant (ΗΠΑ), Salesa Barja (Χιλή), Simona Bertoli (Ιταλία), Thomas Crawford (ΗΠΑ), Kevin Foust (ΗΠΑ), Barbara Kyle (ΗΠΑ), Lance Rodan (ΗΠΑ), Helen Roper (HB), Erin Seffrood (ΗΠΑ), Kathryn Swoboda (ΗΠΑ), Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz (Πολωνία)**Παράρτημα: Συμπληρωματικό υλικό**

Συμπληρωματικά δεδομένα αναφορικά με το παρόν άρθρο μπορούν να βρεθούν στην ηλεκτρονική διεύθυνση

[doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005).

30/3/2020

Dr. Ευτέρπη Παυλίδου, M.D, MSc, Ph.D  
Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ.  
Εξειδίχτη στην Παιδιατρική Νευρολογία  
Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
ΑΜΚΑ: 16087301749