



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών

Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία



Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**Επιστήμες της Αγωγής μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία. Μία νευρομυϊκή διαταραχή.**

POST GRADUATE THESIS

**Spinal Muscular Atrophy. A neuromuscular disorder.**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

**Τριανταφυλλιά Πέτκου**

Triantafyllia Petkou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Ουρανία Κωνσταντή**

Ourania Kwnstanti

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2025



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Faculty of Administrative, Financial and Social Sciences  
Department of Early Childhood Education and Care



Inter-department Post Graduate Program  
**Pedagogy through innovative Technologies and Biomedical approaches**

POST GRADUATE THESIS

**Spinal Muscular Atrophy. A neuromuscular disorder.**

TRIANTAFYLLIA PETKOU

22081

fyllia1989@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

OURANIA KWNSTANTI

SECOND SUPERVISOR

SWTIRIS FORTIS

AIGALEO 2025

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 17/02/2025

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής Ουρανία Κωνσταντή

2<sup>ος</sup> Εξεταστής Σωτήρης Φόρτης

## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Τριανταφυλλιά Πέτκου του Χρήστου, με αριθμό μητρώου 22081 φοιτήτρια του Διϊδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Επιστήμες της Αγωγής μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων των Τμημάτων Βιοϊατρικών Επιστημών/ Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία/Παιδαγωγική τμήμα των Σχολών Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας/Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα

Πέτκου Τριανταφυλλιά

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου που με ενέπνευσαν στην πορεία του μεταπτυχιακού και μου άνοιξαν νέους ορίζοντες. Ευχαριστώ από καρδιάς την καθηγήτρια μου κυρία Ουρανία Κωνσταντή για τον πολύτιμο χρόνο της και τον καθηγητή μου κύριο Σωτήρη Φόρτη που με βοήθησαν να ολοκληρώσω τη διπλωματική μου. Ευχαριστώ πιο πολύ από όλους, το σύζυγο μου και τον γιό μου Δημήτρη για την άπειρη υπομονή και τη στήριξη τους αυτά τα δύο χρόνια. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τις συμφοιτήτριες μου που συνεργαστήκαμε και γνωριστήκαμε μέσω του μεταπτυχιακού και ελπίζω να θυμόμαστε αυτά τα δύο χρόνια με αγάπη και νοσταλγία.

## **Αφιερώσεις**

Αφιερώνω τη παρούσα διπλωματική σε όλα τα παιδάκια που έχουν διαγνωστεί με τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία και τους εύχομαι ολόψυχα υγεία και δύναμη τόσο σε αυτά όσο και στις οικογένειες τους. Τέλος την αφιερώνω στο γιο μου Δημήτρη, του εύχομαι υγεία και τύχη στη ζωή του και να ακολουθήσει ότι επιθυμεί πραγματικά στη ζωή του.

## Περίληψη

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία αποτελεί μια νευρομυϊκή διαταραχή που θεωρούνταν μέχρι πρότινος ανίατη. Διαχωρίζεται σε πέντε τύπους ανάλογα με την έναρξη και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Κοινά χαρακτηριστικά της SMA αποτελούν η προοδευτική αδυναμία των μυών, η εμφάνιση αναπνευστικών προβλημάτων και προβλημάτων τόσο ορθοπεδικής όσο και διατροφικής φύσεως. Η έγκαιρη διάγνωση της απαρτίζει ένα σημαντικό κομμάτι στην πρόληψη της SMA. Ειδικότερα ο προσυμπτωματικός έλεγχος των νεογνών και οι γενετικές εξετάσεις είναι πρωταρχικής σημασίας για την περαιτέρω κληροδότηση της. Οι θεραπείες αντιμετώπισης των τελευταίων χρόνων για την SMA βοήθησαν σημαντικά στην παύση εξέλιξης ορισμένων συμπτωμάτων και πρόσφεραν στους ασθενείς μία καλύτερη ποιότητα ζωής για την δεδομένη χρονική στιγμή. Οι θεραπείες που συμπεριλαμβάνονται είναι το nusinersen, το onasemnogene aberavonoc και τέλος το risdiplam. Η καθμία λειτουργεί και χορηγείται με διαφορετικό τρόπο. Υπάρχουν προβλήματα που ακολουθούν την εκάστοτε θεραπεία και έχουν τη δυνατότητα να εμποδίσουν τη χρήση της. Το κόστος της θεραπείας, ο φόβος για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και η μη διαδεδομένη ενημέρωση των ανθρώπων ανά τον κόσμο αποτελούν μόνο μερικά από αυτά. Η επαρκή φροντίδα των ασθενών αποτελεί το πρώτο μέλημα της κοινωνίας για την ψυχολογική και την κοινωνική τους στήριξη αλλά και των οικογενειών τους. Το σχολείο αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι στη ζωή του κάθε παιδιού ανεξάρτητα από τι πάσχει. Αυτό γίνεται εφικτό μέσα από προϋποθέσεις που στοχεύουν την καλύτερη δυνατή λύση για την ενσωμάτωση αυτών των παιδιών στο σχολικό περιβάλλον. Οι εκπαιδευτικοί, οι συνομήλικοι και γενικότερα η κοινωνία βοηθά στην γενικότερη αντιμετώπιση της SMA.

Λέξεις κλειδιά: Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία, έγκαιρη διάγνωση, θεραπείες αντιμετώπισης, επαρκή φροντίδα

## **Abstract**

Spinal Muscular Atrophy is a neuromuscular disorder that was until recently considered incurable. It is divided into five types depending on the onset and severity of symptoms. Common features of SMA include progressive muscle weakness, respiratory problems and problems of both an orthopedic and nutritional nature. Early diagnosis is an important part of the early intervention of SMA. In particular, newborn screening and genetic testing are of primary importance for its further inheritance. Treatment therapies in recent years for SMA have significantly helped to pause the progression of some symptoms and offered patients a better quality of life for time being. The treatments included are nusinersen, onasemnogene abeparvovec and finally risdiplam. Each works and is administered in a different way. These are pre-problems that follow each treatment and have the potential to hinder its use. The cost of treatment, fear of the effectiveness of the drugs and the lack of widespread awareness among people around the world are just some of them. Adequate care for patients is the first concern of society for their psychological and social support and that of their families. School is an integral part of every child's life regardless of what the child is suffering from. This is made through conditions that aim at the best possible solution for the integration of these children into the school environment. Teachers, peers and society in general help in the overall treatment of SMA.

Key words: Spinal Muscular Atrophy, early diagnosis, treatment therapies, adequate care



## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες .....	v
Αφιερώσεις .....	vi
Περίληψη .....	vii
Abstract .....	viii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1. Ιστορική Αναδρομή .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2. Κληρονομικότητα .....	6
1.3. Κλινικά Χαρακτηριστικά - Κλινικοί Τύποι.....	7
1.4. Διάγνωση.....	10
Κεφάλαιο 2. Κλινική Διαχείριση .....	11
2.1 Αναπνευστικές επιπλοκές .....	11
2.2. Γαστρεντερικές και διατροφικές επιπλοκές.....	12
2.3. Ορθοπεδικές και μυοσκελετικές επιπλοκές .....	14
Κεφάλαιο 3. Θεραπευτική Αντιμετώπιση.....	16
3.1. Nusinersen.....	16
3.2. Onasemnogene ABERARNOVEC.....	17
3.3. Risdiplam.....	18
3.4. Προβλήματα που συνοδεύουν τις θεραπείες .....	20
Κεφάλαιο 4. Συμβουλευτική- Φροντίδα.....	21
Κεφάλαιο 5. Η εκπαίδευση των παιδιών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία.....	23
5.1. Προϋποθέσεις για την εκπαίδευση παιδιών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία.....	24
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα.....	26
Αναφορές .....	27
Πηγές Εικόνων.....	32

## Συντομογραφίες

	<b>Αγγλική Ορολογία</b>	<b>Ελληνική Ορολογία</b>
FDA	Foundation & Drug Administration	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ
SMA	Spinal Muscular Atrophy	Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία
SMN1	Survival Motor Neuron 1	Κινητικός Νευρώνας Επιβίωσης 1
SMN2	Survival Motor Neuron 2	Κινητικός Νευρώνας Επιβίωσης 2

## Πρόλογος

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία ορίζεται ως μια σπάνια νευρομυϊκή γενετική διαταραχή η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου επιβίωσης του κινητικού νευρώνα 1 (SMN1). Χαρακτηρίζεται από την εκφύλιση αυτών των κινητικών νευρώνων. Συνήθως γίνεται η διάγνωση στη βρεφική ή στην πρώιμη παιδική ηλικία. Εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, αποτελεί την πιο συχνή γενετική αιτία θανάτου των βρεφών.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων και των κλινικών τύπων της. Υπάρχουν πέντε τύποι της SMA (0, I, II, III και IV). Μερικά από τα κλινικά χαρακτηριστικά της είναι η υποτονία, η αδυναμία κίνησης, η αναπνευστική δυσχέρεια αλλά και η δυσκολία κατάποσης.

Όσον αφορά τη θεραπεία της διαταραχής αυτής συνδέεται αλληλένδετα με τον κλινικό τύπο της, καθώς διαφέρει ανάλογα. Ένα ενδεχόμενο είναι να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς χωρίς όμως να την παρατείνει. Από την άλλη πλευρά μετά από έρευνες των τελευταίων ετών προκύπτει η θεραπεία με τη βοήθεια ενός νέου φαρμάκου Nusinersen κυρίως για τους τύπους I, II, III του SMA, του πόσιμου φαρμάκου Risdiplam και την πρώτη γονιδιακή θεραπεία Onasemnogene ABERARNOVEC για βρέφη κάτω των δύο ετών και απευθύνεται κυρίως στον τύπο I του SMA. Οι έρευνες δείχνουν ότι με τη χρήση και των θεραπευτικών αγωγών υπάρχει μια βελτίωση ορισμένων κλινικών συμπτωμάτων. Όμως θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω οι παρενέργειες που ενδέχεται να προκύψουν, τα ποσοστά και ο τρόπος χορήγησης τους. Τέλος, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το τεράστιο κόστος των θεραπευτικών αγωγών, αν και είναι αξιοσημείωτη η προσφορά τους τόσο για την SMA όσο και για άλλες νευρομυϊκές διαταραχές στο απώτερο μέλλον. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος για τη διαχείριση των συμπτωμάτων, την πρόληψη επιπλοκών στη προσπάθεια εξάλειψης της νόσου, όμως βρίσκονται ακόμα κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη για τη θεραπεία της SMA.

Η μέγιστη παροχή βοήθειας και συμβουλευτικής κρίνεται απαραίτητη στα άτομα που αποτελούν τους φροντιστές του εκάστοτε ασθενούς, κυρίως οι γονείς αλλά και το ευρύτερο οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον.

Η πρόσβαση στην εκπαίδευση είναι απαραίτητη για τα παιδιά με SMA. Παρόλα αυτά υπάρχουν προβλήματα είτε στην πρόσβαση στο σχολικό χώρο είτε στην πλήρη ενσωμάτωση αυτών των παιδιών στις σχολικές δραστηριότητες. Οι εκπαιδευτικοί προσπαθούν να εντάξουν όλα τα παιδιά ανεξαρτήτως στην εκπαιδευτική διαδικασία.

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει με τη βοήθεια των βιβλιογραφικών αναφορών να παρουσιάσει και να διερευνήσει τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία ως νευρομυϊκή διαταραχή, την ενδελεχή ανάδειξη των κλινικών χαρακτηριστικών της, τα υφιστάμενα θεραπευτικά μοντέλα

και τη φροντίδα που χρειάζονται τόσο αυτοί που νοσούν, όσο και το περιβάλλον τους. Το πιο σημαντικό είναι η έγκαιρη διάγνωση και η ενημέρωση όλων στην κοινωνία που ζούμε και για το μέλλον αυτής.

## 1. Εισαγωγή

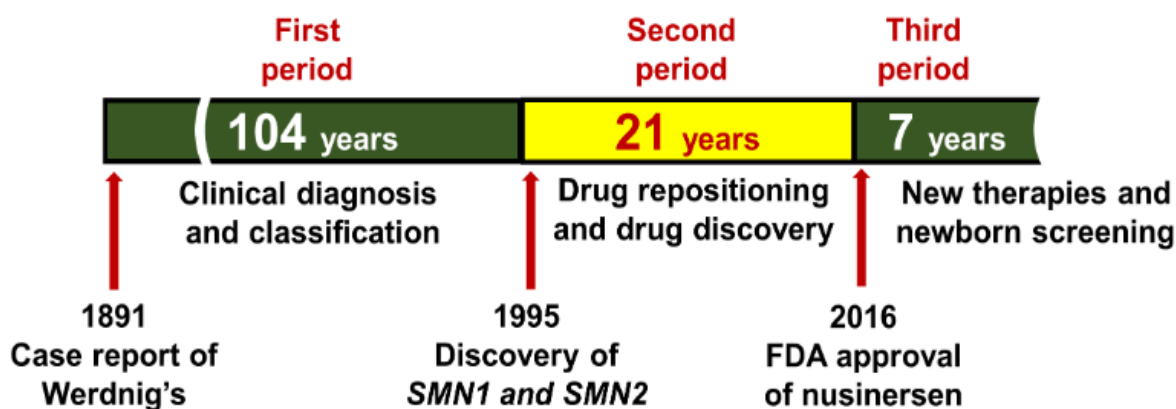
Μέσα από ένα πλήθος γενετικών διαταραχών διακρίνουμε ως μία από αυτές και τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (SMA). Με τον όρο Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία ορίζεται μια σπάνια γενετική διαταραχή που διακρίνεται από τον προοδευτικό εκφυλισμό των κυττάρων του πρόσθιου κέρατος, την απώλεια των κατώτερων κινητικών νευρώνων. Βασικά χαρακτηριστικά της αποτελούν η προοδευτική αδυναμία και ατροφία των μυών. Πρόκειται για μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή.

Είναι σύνηθες η διάγνωση της να γίνεται στη βρεφική ή πρώιμη παιδική ηλικία και πιο σπάνια να ανακαλύπτεται μέχρι την ενηλικίωση. Η ταξινόμηση της γίνεται κυρίως βάση δύο κριτηρίων που αντιστοιχούν στην ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και στην εμφάνιση των κλινικών της χαρακτηριστικών, δηλαδή τη μέγιστη κινητική λειτουργία που παρουσιάζει το άτομο. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας υπήρξαν ραγδαίες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Παρόλο που οι νέες θεραπευτικές επιλογές έχουν βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα και την πρόγνωση για την SMA, δεν την έχουν θεραπεύσει πλήρως. Είναι κοινά αποδεκτό ότι η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία αποτελεί την πιο κοινή γενετική αιτία θανάτου των βρεφών, αν παραμείνει χωρίς θεραπεία (Kolb & Kissel, 2015).

### 1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ιστορία της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας (SMA) αποτελείται από τρεις περιόδους. Αρχικά η πρώτη περίοδος ξεκινά από το 1891 μέχρι το 1994 και περιλαμβάνει την πρώτη περιγραφή ασθενών με SMA καθώς και την ταξινόμηση κλινικών υποτύπων αλλά και τη χρωμοσωμική χαρτογράφηση του επίκεντρου της SMA. Έπειτα η δεύτερη περίοδος ξεκινά από το 1995 μέχρι το 2015 και περιλαμβάνει τη κλωνοποίηση των γονιδίων SMN αλλά και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που κυρίαρχος στόχος τους είναι η θεραπεία της SMA. Τέλος η τρίτη περίοδος που ξεκινά από το 2016 μέχρι και σήμερα ξεκίνησε με την εισαγωγή εγκεκριμένων φαρμάκων από τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής για την SMA στο κλινικό περιβάλλον και περιλαμβάνει την έγκαιρη διάγνωση της (Nishio, et al., 2023).

# History of SMA



Εικόνα 1. Οι τρεις περίοδοι στην ιστορία της αναζήτησης της SMA. (Nishio, et al., 2023).

Η πρώτη αναφορά για τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία έγινε τη δεκαετία του 1890 και συγκεκριμένα το 1891 από τον Guindo Werdnig (1844- 1919) του τμήματος του Pathological Anatomy του Πανεπιστημίου του Γκρατς της Αυστρίας. Συγκεκριμένα περιέγραψε την περίπτωση δύο αδερφών με προοδευτική μυϊκή αδυναμία με έναρξη των συμπτωμάτων γύρω στους δέκα μήνες. Κατά τη διάρκεια της νεκροψίας ο Werdnig προσδιόρισε με ακρίβεια την εκφύλιση των κυττάρων του πρόσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού και την απλή ατροφία των μυών (Dubowitz, Ramblings in the history of spinal muscular atrophy, 2009). Έπειτα ο Johan Hoffmann (1857- 1919) αποτέλεσε έναν συγγραφέα που ασχολήθηκε με ιατρικά θέματα και κυρίως με θέματα του νευρομυϊκού τομέα, ο οποίος το 1893 δημοσίευσε μία έκθεση για ασθενείς με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά και εξέλιξη παρόμοια με εκείνη των ασθενών του Werdnig. Παρόλο που αυτοί οι ασθενείς σήμερα θεωρούνται ότι είχαν την SMA τύπου II, τα ονόματα των Werdnig και Hoffmann έχουν συνδεθεί με τη σοβαρή μορφή της SMA τύπου I (Nishio, et al., 2023). Οι Werdnig και Hoffmann είναι οι πρώτοι που ανακάλυψαν την μυϊκή αδυναμία στην πρώιμη βρεφική ηλικία.

Μετάπειτα ο Dubowitz το 1964 περιέγραψε με λεπτομέρειες και συνόψισε βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα της SMA, όπως τη γενικευμένη αδυναμία στους μύες του κορμού και των άκρων, την ικανότητα να κάθεται χωρίς υποστήριξη, την αδυναμία να στέκεται και να περπατά, την προοδευτική σκολίωση, τη σύσπαση των ισχίων αλλά και τη χαλαρότητα των αρθρώσεων τόσο στα γόνατα, όσο στα χέρια και στα δάκτυλα. Επιπλέον ο Dubowitz περιέγραψε και τη διακύμανση της βαρύτητας της νόσου με διαφορετικού βαθμούς ακόμα και μέσα στην ίδια οικογένεια. Έτσι ο τύπος της SMA II ονομάζεται και ασθένεια Dubowitz (Nishio, et al., 2023).

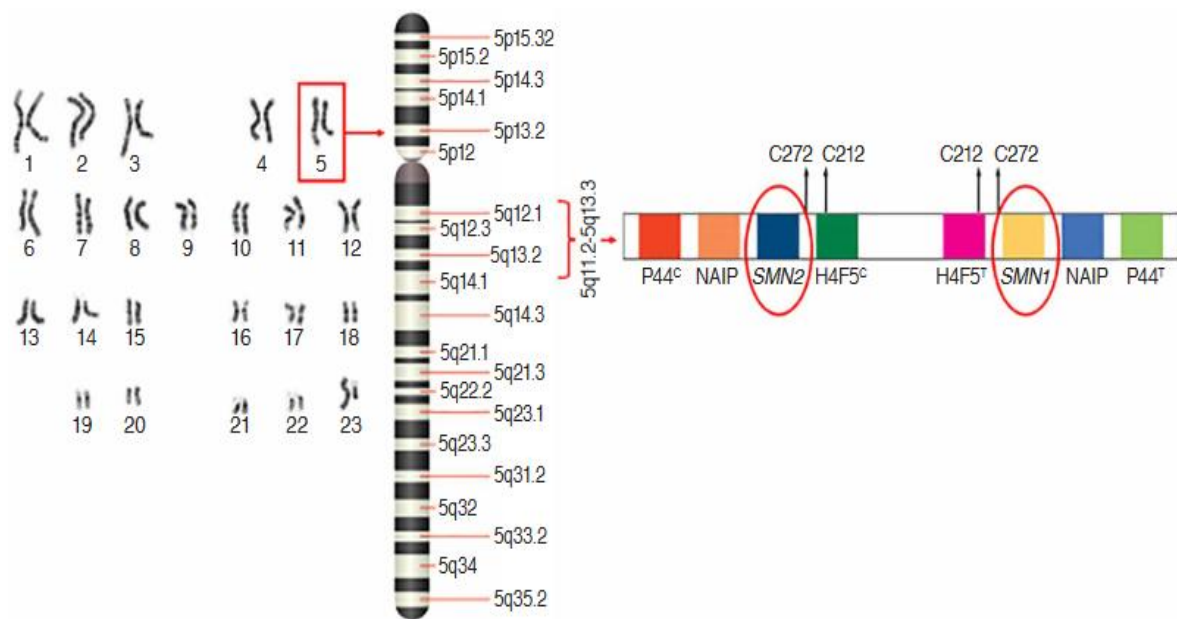
Οι Kugelberg Erick Klas Henrik (1913- 1983) και Welander Lisa (1909- 2001) το 1956 κατέγραψαν ασθενείς ηλικίας σαράντα και πενήντα ετών με ηπιότερη μορφή της SMA. Η έναρξη των συμπτωμάτων κυμαινόταν από δύο έως δεκαεπτά ετών. Η αρχική διάγνωση αυτών των ασθενών ήταν η μυϊκή δυστροφία, όμως με τη βοήθεια του ηλεκτρομυογραφήματος και της βιοψίας των μυών διαπιστώθηκαν ενδείξεις βλάβης των κατώτερων κινητικών νευρώνων (Nishio, et al., 2023). Έτσι ο ηπιότερος τύπος της SMA III ονομάστηκε ασθένεια Kugelberg- Welander.

Από το 2014 στο International Workshop του ENCM ο τύπος της SMA 0 και ο τύπος SMA IV περιλαμβάνονται πλέον στην ταξινόμηση της ασθένειας (Finkel, Bertini, Muntoni, & Mercuri, 2015). Ο τύπος SMA 0 αφορά περιπτώσεις στην διάρκεια της προγεννητικής κυρίως περιόδου που αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή της ασθένειας. Αντίθετα ο τύπος SMA IV αποτελεί την πιο ήπια μορφή της SMA καθώς εμφανίζεται σε ενήλικες που διανύουν την τρίτη ή την τέταρτη δεκαετία της ζωής τους.

Μέσα από χρόνια ερευνών το 1995 πραγματοποιήθηκε η αναγνώριση του γονιδίου που ευθύνεται για την SMA , το SMN1 και ταυτόχρονα ταυτοποιήθηκε και το SMN2. Η διάγνωση της SMA έχει αλλάξει πλήρως μετά την ανακάλυψη αυτή, καθώς μετά από πλήθος ερευνών και κλινικών δοκιμών το 2016 το Nusinersen αποτέλεσε το πρώτο φάρμακο για θεραπεία που εγκρίθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (Chaytow, Faller, Huang, & Gillingwater , 2021). Το 2019 ακόμα ένα νέο φάρμακο το Onasemnogene aberavonoc ξεκίνησε το ταξίδι προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση της SMA και έδωσε ελπίδες στους ασθενείς. Το τρίτο φάρμακο που εισήχθη σε κλινική εφαρμογή ήταν το 2020 το Risdiplam το οποίο απευθύνεται πλέον σε ασθενείς με SMA όλων των ηλικιών (Nishio, et al., 2023).

## 1.2 Κληρονομικότητα

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, δηλαδή πρέπει και οι δύο γονείς να έχουν τη μετάλλαξη στο γενετικό τους υλικό. Η πληθυσμιακή συχνότητα της μετάλλαξης είναι περίπου 1 στα 50 άτομα και η συχνότητα εμφάνισης της SMA είναι περίπου 1 στα 10.000 βρέφη. Η SMA προκαλείται από την ομόζυγη διαγραφή ή μετάλλαξη του εξώνιου 7 στο χρωμόσωμα 5q13 του γονιδίου του κινητικού νευρώνα επιβίωσης SMN1 (Butterfield, 2021). Υπάρχει όμως και η de novo μετάλλαξη στην οποία η διαγραφή του SMN1 κληροδοτείται στο παιδί μόνο από τον ένα γονέα και αποτελεί το 2% των περιπτώσεων της SMA (Prior, 2007). Το κάθε ζευγάρι γονέων έχει περίπου 25% πιθανότητα να κληροδοτήσει στο παιδί του την SMA , περίπου 50% πιθανότητα το παιδί να είναι ασυμπτωματικός φορέας και περίπου 25% πιθανότητα το παιδί τους να μην έχει την SMA αλλά και να μην είναι φορέας (Prior, Leach, & Finanger, Spinal Muscular Atrophy, 2020).



**Εικόνα 2. Η θέση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες SMN στο χρωμόσωμα 5q. (Rao, Karp, & Schroth, 2018).**

Το γονίδιο SMN2 που είναι ταυτόσημο αντίγραφο του γονιδίου SMN1 εκτός από ένα C προς T μετάβαση στο εξώνιο 7 καθορίζει τη σοβαρότητα της SMA, δεν αλλάζει την αλληλουχία των αμινοξέων αλλά διακόπτει τη σύνδεση βελτίωσης. Το αποτέλεσμα είναι ότι δημιουργείται μία μη λειτουργική SMN πρωτεΐνη που αποδομείται. Παρόλο που δημιουργείται η μετάλλαξη στο SMN2 υπάρχει η δυνατότητα για την παραγωγή μιας μικρής ποσότητας φυσιολογικού αντιγράφου, δηλαδή προκύπτει μια φυσιολογική πρωτεΐνη SMN (Keinath, Prior, & Prior, 2021). Ο αριθμός των αντιγράφων SMN2 μπορεί να διαφοροποιήσει τον κλινικό φαινότυπο, δηλαδή να υποδείξει τη σοβαρότητα της SMA, με αποτέλεσμα να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα έχει παρατηρηθεί πως ασθενείς με SMA τύπου I έχουν πιο συχνά δύο ή τρία αντίγραφα SMN2, ενώ ασθενείς με SMA τύπου III έχουν τρία ή και περισσότερα αντίγραφα του γονιδίου SMN2 (Butterfield, 2021).

### 1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά – Κλινικοί τύποι

Τα σημαντικότερα κλινικά χαρακτηριστικά της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας περιλαμβάνουν τη μυϊκή αδυναμία και τη μυϊκή ατροφία. Η μυϊκή αδυναμία είναι των εγγύς μυών και κυρίως των κάτω άκρων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά διαφέρουν όπως και η σοβαρότητα της διαταραχής ανάλογα με την περίπτωση και προδιαθέτουν τον κλινικό τύπο που ανήκει ο εκάστοτε ασθενής. Τα κλινικά συμπτώματα που καταγράφηκαν από τους ερευνητές στα 125 χρόνια ερευνών για την SMA

ανέδειξαν τους τύπους και έπαιξαν καθοριστικό ρόλο για ένα ενιαίο σύστημα ταξινόμησης. Οι διαφορετικές μορφές της SMA συσχετίζονται με πολυάριθμες μεταλλάξεις και μια σημαντική φαινοτυπική ποικιλομορφία (Arnold, Kassar, & Kissel, 2015)

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία χωρίζεται σε πέντε τύπους σύμφωνα την υπάρχουσα ταξινόμηση. Η διαταραχή χωρίζεται στους τύπους 0 έως 4 ανάλογα με το πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα που εμφανίζει ο ασθενής και τον γονότυπο του. Ο φαινότυπος έχει διαφοροποιηθεί και παρουσιάζει ποικιλία λόγω των θεραπευτικών εξελίξεων της SMA. Με αυτόν τον τρόπο η ταξινόμηση διαφοροποιήθηκε με σκοπό την παρουσίαση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών, δηλαδή αν κάθονται ή δεν κάθονται ή αν έχουν την δυνατότητα να περπατούν αλλά και την ανταπόκριση στην εκάστοτε θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως η μείωση των συμπτωμάτων, η μη εκδήλωση αλλαγής ή η ενδεχόμενη βελτίωση τους (Wirth, Karakaya, Kye, & Ferreira, 2020).

Ο τύπος 0 της SMA αποτελεί τον πιο σοβαρό και σύμφωνα με τον φαινότυπο του εμφανίζει ένα μόνο αντίγραφο της SMN2. Ο τύπος 0 συνήθως περιγράφεται σε νεογνά που κατά τη διάρκεια της προγεννητικής περιόδου παρουσιάζουν μειωμένες εμβρυικές κινήσεις και έπειτα παρουσιάζουν τόσο σοβαρή αδυναμία όσο και υποτονία στις κινήσεις τους. Επιπλέον κλινικά χαρακτηριστικά αποτελούν και η αναπνευστική δυσχέρεια και η κακή σίτιση του νεογνού, η αρεφλεξία και δίπλωμα προσώπου. Οι μειωμένες ενδομήτριες κινήσεις ενδέχεται να καταστούν αισθητές προγεννητικά με αποτέλεσμα να καταλήξουν σε συσπάσεις (Keinath, Prior, & Prior, 2021). Οι νέες θεραπείες δεν συνέβαλαν στην αντιμετώπιση αυτού του τύπου της SMA καθώς τόσο στο παρελθόν όσο και στο παρόν οι ασθενείς πεθαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων ζωής χωρίς να επιτευχθεί κανένα κινητικό ορόσημο (Arnold, Kassar, & Kissel, 2015) και (Dubowitz, 1999). Το προσδόκιμο ζωής είναι μειωμένο και τα περισσότερα νεογνά δεν μπορούν να επιβιώσουν μέχρι και τους έξι μήνες ζωής (Dubowitz, 1999).

Ο τύπος I της SMA ή αλλιώς και νόσος του Werdnig - Hoffmann αποτελεί τον πιο κοινό τύπο της SMA καθώς αποτελεί προσεγγιστικά το 45% των περιπτώσεων και παρουσιάζεται περίπου από 0 έως 6 μηνών. Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά της είναι η υποτονία, η απώλεια ελέγχου του κεφαλιού, οι μειωμένες ή εντελώς απύσες αντανακλαστικές κινήσεις του βρέφους ακόμα και πριν από την ηλικία των έξι μηνών. Η αδυναμία των μεσοπλευρίων μυών δημιουργεί έναν θώρακα σε σχήμα καμπάνας και συνήθως εμφανίζεται ένα περίεργο μοτίβο αναπνοής. Επιπρόσθετα τα βρέφη αναπτύσσουν δυσκολίες κατάποσης αλλά και αναρρόφησης λόγω αδυναμίας της γλώσσας και την εμφάνιση συχνών περιδέσεων. Επιπλέον παρατηρείται αδυναμία προσώπου καθώς οι μύες της γλώσσας και του φάρυγγα εξασθενούν. Σε αντίθεση με τα παραπάνω το νοητικό επίπεδο των παιδιών αυτών είναι φυσιολογικό. Κατά το παρελθόν τα βρέφη αυτά δεν μπορούσαν να αποκτήσουν την ικανότητα να κάθονται χωρίς βοήθεια και ήταν σύνηθες να παρουσιάσουν



αναπνευστική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα να καταλήγουν στο θάνατο πριν την ηλικία των δύο ετών, αυτό έχει αλλάξει με την ανακάλυψη των νέων φαρμάκων θεραπείας (Kolb & Kissel, 2015).

Ο τύπος II της SMA αποτελεί το 30% των περιπτώσεων και τις περισσότερες φορές εμφανίζεται σε ηλικία 6 με 18 μηνών. Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της αυτός ο τύπος συγκροτεί έναν ενδιάμεσο τύπο της SMA. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν εγγύς αδυναμία κυρίως των κάτω άκρων, αλλά έχουν την ικανότητα να κάθονται μόνοι τους χωρίς βοήθεια κάποια στιγμή. Ωστόσο υπάρχει πιθανότητα αυτή η ικανότητα να χαθεί κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το πιο σύνηθες είναι να μην μπορέσουν να σταθούν ή να περπατήσουν χωρίς βοήθεια (Arnold, Kassar, & Kissel, 2015). Εάν ορισμένοι ασθενείς αποκτήσουν την ικανότητα να σταθούν ή να περπατήσουν, αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με βοήθεια στήριξης του κορμού, για παράδειγμα με τη χρήση ενός ορθοστάτη. Άλλα χαρακτηριστικά της SMA είναι η δυσκολία σίτισης και οι ορθοπεδικές δυσκολίες λόγω της μυϊκής αδυναμίας των αρθρώσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρού τύπου σκολίωση και επεκτείνοντας τη διαταραχή σε αναπνευστική ανεπάρκεια (Wirth, Karakaya, Kye, & Ferreira, 2020). Έχει αυξηθεί το ορόσημο επιβίωσης των ασθενών με το 68,5% να φτάνει μέχρι την ηλικία των 25 ετών με τη βοήθεια των νέων θεραπευτικών μεθόδων πριν την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων (Kolb & Kissel, 2015). Παρόλα αυτά εξακολουθεί το νοητικό επίπεδο των ασθενών να βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ο τύπος III της SMA ή αλλιώς νόσος Kugelberg – Welander αντιστοιχεί στο 15% των περιπτώσεων και η ηλικία εμφάνισης της εκτείνεται από τους 18 μήνες έως και την ενηλικίωση του εκάστοτε ασθενούς. Τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς είναι η εγγύς αδυναμία των κάτω άκρων περισσότερο από ότι των άνω και εμφανίζονται συνήθως με συχνές πτώσεις, ανώμαλη βάδιση αλλά και δυσκολία στην ανάβαση σκαλιών. Οι ασθενείς συνήθως επιτυγχάνουν την ικανότητα να στέκονται και να περπατούν χωρίς υποβοήθηση. Εντούτοις η ικανότητα τους μπορεί να εκλείψει με την πάροδο του χρόνου αλλά και την εξέλιξη της νόσου και να χρειαστούν τη βοήθεια αναπηρικού αμαξιδίου. Μολονότι τα συμπτώματα δυσκολεύουν την καθημερινότητα του εκάστοτε ασθενούς, το προσδόκιμο ζωής και το νοητικό επίπεδο είναι απολύτως φυσιολογικό (Arnold, Kassar, & Kissel, 2015). Επιπρόσθετα δεν εμφανίζουν σκολίωση και δεν αναπτύσσουν αδυναμία των αναπνευστικών μυών.

Ο τύπος IV της SMA αποτελεί τον πιο ήπιο τύπο της με ποσοστό που αντιστοιχεί στο 5% των περιπτώσεων και η έναρξη της καθορίζεται στην ενήλικη ζωή ειδικότερα κατά τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με αυτά της SMA τύπου III με εμφάνιση της μυϊκής αδυναμίας αλλά σε μικρότερο βαθμό καθώς διατηρείται η ικανότητα της βάδισης. Εάν υπάρξει απώλεια της μυϊκής αδυναμίας, συνήθως τοποθετείται αργότερα ηλικιακά. Το νοητικό επίπεδο των ασθενών είναι φυσιολογικό όπως και το προσδόκιμο ζωής.

## 1.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας είναι η πιο σημαντική παράμετρος για την αντιμετώπιση της εξαιτίας της κρισιμότητας που την διακατέχει ως νευροεκφυλιστική ασθένεια. Η υποτονία αποτελεί ένα από τα πρώτα συμπτώματα των ασθενών κατά τη νεογνική περίοδο. Έτσι η διάγνωση της SMA γίνεται με μεγάλη δυσκολία, καθώς το βρέφος μπορεί να αναπτύξει παράλληλα πλήθος αναπνευστικών ή άλλων προβλημάτων που δεν καταλήγουν στην ένδειξη της συγκεκριμένης νόσου (Noguchi, et al., 2022). Πολλές φορές η διάγνωση της τείνει να καθυστερεί, καθώς τα συμπτώματα της μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την έναρξη τους και τη σοβαρότητα τους, δηλαδή αναλόγως τον τύπο της, λόγω του ότι είναι όμοια με εκείνα άλλων ασθενειών. Για παράδειγμα η διάγνωση για τα νεογνά με τύπου I καθυστερούσε συχνά ακόμα και μέχρι τον 6<sup>ο</sup> μήνα ζωής του βρέφους (Lin, Kalb , & Yeh, 2015). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι η καθυστέρηση στη διάγνωση ήταν μικρότερη για τους ασθενείς με SMA τύπου I και μεγαλύτερη καθυστέρηση στη διάγνωση για ασθενείς με SMA τύπου III (Lin, Kalb , & Yeh, 2015). Επιπλέον η καθυστέρηση της διάγνωσης μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη εμπειρίας του εκάστοτε επαγγελματία υγείας καθώς πολλές φορές για να καταλήξουν σε αυτή θα πρέπει πρώτα να αποκλειστεί ένα εύρος άλλων ασθενειών που έχουν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Ο χρόνος αναγνώρισης της αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα για την πρώιμη υποστηρικτική φροντίδα που μπορεί να λάβουν οι ασθενείς, τη βελτίωση της ζωής τους με την επίτευξη της μείωσης του άγχους τόσο των ασθενών όσο και των φροντιστών τους και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας τους σύμφωνα πάντα με τις σύγχρονες εξελίξεις στην εισαγωγή των νέων φαρμάκων για την SMA.

Ο πιο διαδεδομένος και ο πλέον σημαντικός παράγοντας για τη διάγνωση της SMA είναι ο προγεννητικός έλεγχος που επιτυγχάνεται με τη λήψη αίματος. Ο προγεννητικός έλεγχος αποτελεί έναν επαρκή τρόπο διάγνωσης της SMA με τον οποίο οι έγκυες υποβάλλονται σε εξετάσεις και όχι μόνο. Η διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί με τη λήψη του οικογενειακού ιστορικού και των δύο μελλοντικών γονιών, καθώς εάν ένας από τους δύο γονείς φέρει τη μετάλλαξη του γονιδίου SMN1, αυξάνεται η πιθανότητα το παιδί να έχει την SMA. Ο συγκεκριμένος τρόπος ανακαλύπτει ή απλά επιβεβαιώνει εάν ο ασθενής έχει τη μετάλλαξη στο γονίδιο SMN1 με τη διαγραφή του γονιδίου SMN που προκαλεί την SMA και προσδιορίζει ακριβώς τον αριθμό αντιγράφων του γονιδίου SMN2. Άλλοι τρόποι που χρησιμοποιούνταν πιο συχνά κατά το παρελθόν ήταν το ηλεκτρομυογράφημα και η βιοψία μύος κατά τον έλεγχο των συμπτωματικών όμως ασθενών.

Τέλος κρίνεται απαραίτητη η δημιουργία ενός συστήματος νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου για την SMA καθώς στοχεύει στην ανίχνευση της πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την έναρξη της θεραπείας του ασθενούς αφού αποτρέπει τις όποιες καθυστερήσεις στη διάγνωση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα

ο ασθενής να αποκτήσει τη μέγιστη δυνατότητα της θεραπευτικής μεθόδου που έχει επιλεγεί και υπάρχει η δυνατότητα να αντιμετωπιστεί από τρεις έως και τέσσερις εβδομάδες μετά τη γέννηση (Kolb & Kissel, 2015). Ο νεογνικός προσυμπτωματικός έλεγχος για την SMA ανιχνεύει την ομόζυγη διαγραφή του γονιδίου SMN1 και όχι ενδογονιδιακές μεταλλάξεις της SMN1 (Nishio, et al., 2023). Υπάρχουν ποικίλα πληθυσμιακά προγράμματα του προσυμπτωματικού ελέγχου για την SMA και ειδικότερα για την SMA στην οποία έχει διαγραφεί το SMN1 και πλέον η εφαρμογή τους έχει γίνει πιο ευρεία σε όλο τον κόσμο μετά την επιτυχής έκβαση ορισμένων κλινικών δοκιμών (Dangouloff, Burghes, Tizzano, Servais, & on behalf of the NBS SMA Study Group, 2020). Για παράδειγμα αποτελούν διαθέσιμα προγράμματα νεογνικού ελέγχου για την SMA από τις 29 Δεκεμβρίου 2020 και αφορούν τις παρακάτω χώρες την Ταιβάν, τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, την Γερμανία, το Βέλγιο, την Αυστραλία, την Ιταλία, την Ρωσία, τον Καναδά και την Ιαπωνία (Dangouloff, Vrščaj, Servais, Osredkar, & the SMA NBS World Study Group, 2021).

## 2. Κλινική Διαχείριση

### 2.1 Αναπνευστικές Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας είναι ποικίλες και διαφέρουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της διαταραχής. Οι ασθενείς με SMA αντιμετωπίζουν συχνά αναπνευστικές επιπλοκές λόγω της αδυναμίας των αναπνευστικών μυών, κυρίως λόγω του διαφράγματος και των μεσοπλεύριων μυών. Οι αναπνευστικές επιπλοκές αποτελούν παράγοντα ζωτικής σημασίας για τη επιβίωση ενός ασθενούς με SMA. Για παράδειγμα είναι συνηθισμένο οι ασθενείς με SMA τύπου I και τύπου II που αποτελούνται κυρίως από παιδιά βρεφικής ηλικίας να οδηγούνται στο θάνατο εξαιτίας αυτής της σοβαρότατης επιπλοκής.

Η αναπνοή είναι μια συνεχόμενη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού και η οποιαδήποτε διαταραχή της αποτελεί κίνδυνο για τον εκάστοτε ασθενή. Η διαταραχή της ταλανίζει τους ασθενείς με SMA κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου και αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας τους, καθώς τους οδηγεί σε υποαερισμό, καθώς οι πνεύμονες δεν αερίζονται επαρκώς (Mellies, Dohna-Schwake, Stehling, & Voit, 2004). Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία της διαταραχής της αναπνοής έχουν συσχετιστεί με την βέλτιστη ποιότητα ζωής και τη μέγιστη διάρκεια ζωής του ασθενούς.

Οι ασθενείς με SMA έχουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, όπως η πνευμονία, επειδή η αδυναμία των αναπνευστικών μυών μειώνει την αποτελεσματικότητα του βήχα και έτσι καθίσταται δύσκολη η απομάκρυνση των εκκρίσεων από τους αεραγωγούς. Η πρόληψη των λοιμώξεων περιλαμβάνεται στην καλύτερη αντιμετώπιση για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με SMA.

Όσον αφορά την διαχείριση της ασθένειας από το επιστημονικό προσωπικό, αποτελεί ζωτικής σημασίας ο εκάστοτε ασθενής να παρακολουθείται από έναν έμπειρο πνευμονολόγο που θα είναι εξοικειωμένος με τις νευρομυϊκές διαταραχές και κυρίως κατά την αρχική διάγνωση της ασθένειας. Οι ειδικοί συστήνουν για την αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής, την συστηματική παρακολούθηση και την ετήσια σπιρομέτρηση ως μια διαδικασία φροντίδας του εαυτού τους. Αυτό δεν είναι εφικτό σε παιδιά κάτω των 5 ετών εξαιτίας της δυσκολίας συνεργασίας σε αυτήν την ηλικία.

## 2.2 Γαστρεντερικές και Διατροφικές Επιπλοκές

Οι γαστρεντερικές επιπλοκές αποτελούν συχνό φαινόμενο στους ασθενείς με SMA και παρουσιάζονται είτε σε πρωτεύοντα βαθμό με τον οποίο μπορεί να επέλθει η θνησιμότητα είτε σε δευτερεύοντα βαθμό επικινδυνότητας. Η αδυναμία των μυών περιλαμβάνεται σε όλα τα στάδια της κατάποσης. Η μείωση της σίτισης αποτελεί το πρώτο στοιχείο της προοδευτικής αδυναμίας που μπορεί να οδηγήσει είτε σε αδυναμία ανάπτυξης των μυών είτε σε εισρόφηση του φαγητού (Iannaccone, 2007).

Ο υποσιτισμός αποτελεί έναν σοβαρό κίνδυνο της SMA εξαιτίας της ανεπαρκούς πρόσληψης της τροφής κυρίως για τους ασθενείς με τύπου I και πιο σπάνια σε περιπτώσεις ασθενών με τύπου II. Οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν παρατεταμένη διάρκεια σίτισης και γρήγορα επέρχεται η κόπωση. Η τοποθέτηση του γαστροστομικού σωλήνα πραγματοποιείται εφόσον υφίσταται η ανεπαρκής πρόσληψη τροφής εξαιτίας των παραπάνω παραγόντων καθώς και της μη ορθής και ασφαλούς σίτισης. Είναι απαγορευτικό για τους ασθενείς με SMA να υποβάλλονται σε νηστεία, είτε να υποσιτίζονται καθώς αυτό αποτελεί παράγοντα μείωσης της μυϊκής μάζας και έτσι μπορεί να υπάρξει επιδείνωση της αδυναμίας αλλά και ψευδείς στοιχεία για την πραγματική σωματική κατάσταση των ασθενών (Tilton, Miller, & Khoshoo, 1998). Χαρακτηριστικά της γαστρεντερικής δυσλειτουργίας είναι η δυσκολία κατάποσης αλλά και σίτισης ή αλλιώς η δυσφαγία που επέρχεται εξαιτίας της δυσλειτουργίας του βολβού. Αυτή η δυσλειτουργία είναι αντιπροσωπευτική στους ασθενείς με σοβαρή παγιωμένη αδυναμία, με αδυναμία της γλώσσας, με δυσκολία στο άνοιγμα του στόματος αλλά οφείλεται ακόμα και στον ανεπαρκή έλεγχο του κεφαλιού. Η απουσία μεγάλων ελεγχόμενων ερευνών όσον αφορά τη δυσφαγία αποτελεί πρόβλημα, καθώς οι έρευνες περιορίζονται σε αναφορές περιπτώσεων και η κάλυψη της διερεύνησης του επιστημονικού πεδίου θεωρείται σημαντικό για την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων που έχει ως στόχο την ανακούφιση των ασθενών (McGrattan, Graham, DiDonato, & Darras, 2021).

Επιπρόσθετα προβλήματα είναι μεταξύ άλλων και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η αφυδάτωση, η αναρρόφηση της τροφής, η καθυστερημένη γαστρική κένωση αλλά και η

δυσκοιλιότητα (Iannaccone, 2007). Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να αντιμετωπιστεί με την εξουδετέρωση των οξέων όπως το ανθρακικό ασβέστιο και το ανθρακικό μαγνήσιο. Αυτές οι επιπλοκές αφορούν περισσότερο τους ασθενείς με SMA που είτε δεν μπορούν να κάτσουν είτε να σταθούν όρθιοι και πιο σπάνια σε αυτούς που έχουν τη δυνατότητα να περπατήσουν. Όσον αφορά τη διαχείριση της αναρρόφησης που είναι σχετική με την δυσκολία κατάποσης μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστικές επιπλοκές. Η αλλαγή σύστασης των τροφών είτε σε σχεδόν στέρεη μορφή είτε σε παχύρρευστη υγρή μορφή προτείνεται συνήθως για να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα στην πρόσληψη της τροφής. Αυτό βοηθά και στην πρόληψη της αφυδάτωσης. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν συμβουλές για τεχνικές κατάποσης μέσω της λογοθεραπευτικής μεθόδου. Επιπρόσθετα, η δυσκοιλιότητα αποτελεί άλλο ένα γαστρεντερικό πρόβλημα των ασθενών με SMA. Οι ασθενείς με τύπου I συνήθως αντιμετωπίζουν τη δυσκοιλιότητα ως απόρροια της ακινησίας τους λόγω της αδυναμίας του σώματος αλλά και της αδυναμίας των κοιλιακών τους μυών. Οι ασθενείς με SMA τύπου II αντιμετωπίζουν εξίσου τη δυσκοιλιότητα και είναι συνηθισμένοι να ακολουθούν συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες για την πρόληψη της, όπως πλήθος φυτικών ινών και τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε νερό, καθώς χωρίς την έγκαιρη αντιμετώπιση της οδηγούνται σε συμφόρηση του εντέρου (Iannaccone, 2007).

Επιπλέον, η παχυσαρκία αποτελεί άλλη μία επιπλοκή της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας και συμβαίνει πιο συχνά στους ασθενείς που κάθονται αλλά μπορεί και να περπατούν. Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία χαρακτηρίζεται από την απώλεια μυϊκής μάζας, η οποία προκαλεί τη μείωση της ενεργειακής απόδοσης σε κατάσταση ηρεμίας που συνακόλουθα επιφέρει την αύξηση του σωματικού βάρους και τη συσσώρευση του σωματικού λίπους (Ghoch, Bazzani, Calugi, & Grave, 2018). Η αυξημένη σωματική μάζα μπορεί να επιβαρύνει τους κινητικούς μύες των ασθενών, με αποτέλεσμα να δυσχεράνει την κινητικότητα και γενικότερα την φροντίδα του σώματος τους. Η παχυσαρκία με τη σειρά της μπορεί να επιδεινώσει προβλήματα αναπνοής που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με SMA και να δημιουργήσει καρδιομεταβολικές διαταραχές (Bertoli, και συν., 2017). Ακόμη ορισμένοι υπέρβαροι ασθενείς εμφάνισαν ανωμαλίες στον μεταβολισμό της γλυκόζης (Davis, Miller, Zhang, & Swoboda, 2015). Η παρακολούθηση από εξειδικευμένο διαιτολόγο κρίνεται απαραίτητη με το κατάλληλο εξατομικευμένο πρόγραμμα για τον εκάστοτε ασθενή ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη διαχείριση του σωματικού βάρους και η διατήρηση ενός υγιούς σώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να μην καταλήξουν στα άκρα είτε στον υποσιτισμό είτε στην παχυσαρκία και να διατηρηθεί μια ισορροπία με απώτερο σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

## 2.3 Ορθοπεδικές και Μυοσκελετικές Επιπλοκές

Οι ασθενείς με SMA εμφανίζουν δύο κύρια χαρακτηριστικά που είναι η αδυναμία και η περιορισμένη κινητικότητα, καθώς αυτά με τη σειρά τους οδηγούν σε μία πληθώρα μυοσκελετικών προβλημάτων. Η έγκαιρη διάγνωση τους και η απαραίτητη κλινική τους διαχείριση επηρεάζουν τα επίπεδα λειτουργικότητας του εκάστοτε ασθενούς, προλαμβάνουν την επιδείνωση των συμπτωμάτων τους με στόχο τη βέλτιστη ποιότητα ζωής.

Το κυρίαρχο ζητούμενο της θεραπείας είναι η διατήρηση της ευκαμψίας και η πρόληψη της συστολής για τους ασθενείς που ταλαιπωρούνται συνήθως από συσπάσεις του σώματος και συνήθως δεν περπατούν (Wang, Ju, Chen, Lo, & Jong, 2004). Οι ασθενείς ξεκινούν να κάνουν χρήση ενός χειροκίνητου ή ηλεκτρικού αναπηρικού αμαξιδίου προκειμένου να κινούνται ανεξάρτητα. Αυτό επιτυγχάνεται ακόμα και από την πρώιμη ηλικία των 18 με 24 μηνών.

Ένα από τα σημαντικότερα μυοσκελετικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς είναι η σκολίωση. Αφορά κυρίως τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία τύπου II και III, καθώς είναι οι ενδιάμεσες μορφές και περιλαμβάνει τους ασθενείς που δεν περπατούν (Haaker & Fujak, 2013). Η σκολίωση δεν αποτελεί το μείζον πρόβλημα σε ασθενείς με τύπου I λόγω του ότι υποφέρουν από σοβαρή μυϊκή αδυναμία και έτσι δεν έχουν τη δυνατότητα να κάθονται χωρίς βοήθεια. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς με SMA τύπου IV ταλαιπωρούνται από την πιο ήπια μορφή σκολίωσης και δεν χρήζει η κατάσταση τους κάποιου είδους χειρουργικής επέμβασης. Η αντιμετώπιση της σκολίωσης είναι πολλές φορές καθοριστική για τον εκάστοτε ασθενή, καθώς οποιαδήποτε καθυστέρηση επέλθει στην αντιμετώπιση της, μπορεί να δημιουργήσει μία ακολουθία γεγονότων, όπως η παραμόρφωση του θωρακικού κλωβού και έπειτα ο περιορισμός της αναπνευστικής οδού του ασθενούς. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί ένα είδος θεραπείας για τη σκολίωση. Αντίθετα η φυσικοθεραπεία απαρτίζει μια λύση ενδυνάμωσης που βοηθά τον ασθενή να αποκτήσει τη δυνατότητα βάδισης για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της ζωής του. Επιπλέον η σπονδυλοδεσία αποτελεί έναν άλλο τρόπο αντιμετώπισης της σκολίωσης. Σκοπός αυτής δεν είναι η πρόληψη της σκολίωσης παρά μόνο η καθυστέρηση εκδήλωσης της με απώτερο στόχο τη στήριξη της σπονδυλικής στήλης. Πολλές φορές δεν ενδείκνυται για όλες τις περιπτώσεις, γιατί μπορεί να επηρεάσει τη βάδιση του ασθενούς.

## 3. Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία θεωρούνταν για χρόνια μία νευρομυϊκή διαταραχή χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι ερευνητές μέσα από ένα πλήθος προσπαθειών προχώρησαν στη δημιουργία της ελπίδας για θεραπεία με τρία επί του παρόντος εγκεκριμένα φάρμακα για χιλιάδες ασθενείς ανά τον κόσμο και τις οικογένειες τους για πρώτη φορά. Οι νέες θεραπευτικές επιλογές συγκλόνισαν

τον ερευνητικό κόσμο και έδωσαν ώθηση στη δημιουργία νέων φαρμάκων και μιας ανάσας ζωής για μια ασθένεια μέχρι πρότινος ανίατη.

Η εισαγωγή των νέων φαρμάκων στο κλινικό περιβάλλον για ασθενείς με SMA επέκτεινε το προσδόκιμο ζωής και επέτρεψε στους ασθενείς να κατακτήσουν τις κινητικές τους δεξιότητες που κατά τον παρελθόν ήταν ακατόρθωτες. Έτσι τα αποτελέσματα θεωρούνται εντυπωσιακά. Παρόλα αυτά, οι θεραπείες συνοδεύτηκαν και με τους ανάλογους περιορισμούς, οι οποίοι είναι πλέον εμφανείς και μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσουν σε κάτι διαφορετικό πέρα από τα υπάρχοντα δεδομένα.

### 3.1 Nusinersen

Το έτος 1995 επιβεβαιώθηκε ότι το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την εκδήλωση της SMA είναι το SMN1 και σχεδόν ταυτόχρονα ταυτοποιήθηκε και το γονίδιο SMN2. Η ανακάλυψη των σημαντικών αυτών γονιδίων ήταν καταλυτική για τους ερευνητές με αποτέλεσμα να τους οδηγήσει στο μονοπάτι της ανακάλυψης ενός νέου φαρμάκου του nusinersen.

Η εισαγωγή του φαρμάκου nusinersen στην κλινική πρακτική άλλαξε τον κόσμο και έδωσε ελπίδα στους ασθενείς αν όχι για την πλήρη ίαση της ασθένειας τους έστω για τη βελτίωση των συμπτωμάτων τους με απώτερο στόχο την καλύτερη ζωή τους. Το εκάστοτε φάρμακο υφίσταται πλήθος κλινικών δοκιμών ώστε να πάρει την τελική του έγκριση και να διατεθεί για χρήση στους ασθενείς. Έτσι το έτος 2016 το nusinersen έγινε το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε για τη θεραπεία της SMA στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Chaytow, Faller, Huang, & Gillingwater, 2021). Ένα χρόνο αργότερα το 2017 πήρε την έγκριση του τόσο από την Ευρώπη όσο και από την Ιαπωνία.

Το nusinersen αποτελεί φάρμακο της κατηγορίας των αντινοηματικών ολιγονουκλεοτιδίων και χορηγείται ενδοραχιαία. Επιπλέον το nusinersen στοχεύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ρυθμίζει τη μεταγραφή του γονιδίου SMN2 και υποβοηθά την παραγωγή της SMN πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την επιβίωση και τη λειτουργία των κινητικών νευρώνων. Η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται σε τέσσερις δόσεις μέσα σε δύο μήνες και μετά τη θεραπεία οι δόσεις συντήρησης χορηγούνται κάθε τέσσερις μήνες.

Πολλά βρέφη και παιδιά έλαβαν τη θεραπεία του nusinersen κατά τη διάρκεια της προσυμπτωματικής περιόδου μέσα από ένα πιλοτικό πρόγραμμα ελέγχου νεογνών ή διαγνώστηκαν εξαιτίας των αδερφών τους που έπασχαν με SMA, με αποτέλεσμα η θεραπεία να αποδειχθεί επιτυχής (De Vivo, et al., 2019). Το φάρμακο nusinersen μπορεί να χορηγηθεί χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες επιδράσεις. Σύμφωνα με τη μελέτη Nurture δεν εμφανίστηκαν περαιτέρω ανησυχίες από τους ερευνητές σε σχέση με την ασφάλεια του φαρμάκου πλην της ηπατικής τοξικότητας και

των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και την εμφάνιση του πυρετού (Finkel, et al., 2021). Επιπλέον η σκολίωση αποτελεί εμπόδιο και πρόκληση για τους ασθενείς με SMA τύπου I και II που δεν έχουν λάβει ακόμα καμία δόση του nusinersen και έτσι η χορήγηση του μπορεί να καθίσταται δύσκολη. Παρόλα αυτά η χορήγηση του nusinersen αποδείχθηκε ασφαλής (Wurster, και συν., 2019).

Το nusinersen αποτελεί μία επιτυχημένη ιστορική θεραπεία για τους ασθενείς με SMA. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διεξαχθεί, το nusinersen έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει αποτελέσματα και είναι ασφαλές για το μέλλον όλων των ομάδων των ασθενών με εξακριβωμένη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης αλλά και εμφανείς αλλαγές στην κινητική λειτουργικότητα τους (Finkel, και συν., 2017). Τέλος η χρήση της θεραπείας με nusinersen πρέπει να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με τη φυσικοθεραπεία προκειμένου να αποφέρει ευνοϊκότερα κινητικά αποτελέσματα (Mirea, και συν., 2022).

### 3.2 Onasemnogene aberparnonvec

Η αρχή στην θεραπευτική αντιμετώπιση της SMA έγινε και η πορεία της άλλαξε ριζικά και συνέβαλε στην δημιουργία και άλλων φαρμάκων. Το onasemnogene aberparnonvec αποτελεί το επόμενο καινοτόμο φάρμακο για την SMA.

Το onasemnogene aberparnonvec αποτελεί μία γονιδιακή θεραπεία που αναπτύχθηκε για να συμβάλλει στη παραγωγή της SMN πρωτεΐνης και συγκεκριμένα για την αντικατάσταση του γονιδίου SMN1. Επιπλέον το onasemnogene aberparnonvec απαρτίζει τη γονιδιακή θεραπεία για όλους τους ασθενείς και για όλους τους τύπους της SMA, εφόσον πρόκειται για ασθενείς κάτω των δύο ετών κατά τη στιγμή της χορήγησης της δόσης. Η χορήγηση του γίνεται ενδοφλέβια μέσα στη διάρκεια μιας ώρας και έχει σχεδιαστεί να προσφέρει τα μακροπρόθεσμα οφέλη της με μία και μόνο δόση (Novartis Gene Therapies, 2021). Το έτος 2019 πήρε την έγκριση από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τον επόμενο χρόνο το 2020 εγκρίθηκε τόσο στην Ευρώπη (EMA) όσο και στην Ιαπωνία. Όσον αφορά το κόστος της γονιδιακής θεραπείας είναι εξαιρετικά υψηλό, με αποτέλεσμα να μην είναι προσβάσιμο σε πολλούς ασθενείς ανά τον κόσμο.

Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες του φαρμάκου δεν ήταν ιδιαίτερα ανησυχητικές στους περισσότερους ασθενείς και θεωρούνται ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας που σταδιακά υποχωρούσαν. Τα ηπατικά ένζυμα παρουσίασαν παροδική αύξηση που ήταν κυρίως ασυμπτωματική ή ήπια. Οι παρενέργειες που σχετίζονται με τη θρομβοπενία ήταν ήπιες έως μέτριες και σταδιακά παρουσίασαν υποχώρηση.

Τέλος η επιτυχία της θεραπείας αποδεικνύεται μέσα από έρευνες. Για παράδειγμα είναι γνωστό ότι τα παιδιά με δύο αντίγραφα του SMN2 δεν έχουν τη δυνατότητα να κάτσουν



ανεξάρτητα, να περπατούν ή να στέκονται όρθια και εμφανίζουν SMA τύπου I. Από την άλλη πλευρά και τα παιδιά με τρία αντίγραφα του SMN2 έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν SMA τύπου II ή III. Σύμφωνα με την έρευνα SPR1NT (NCT03505099) η γονιδιακή θεραπεία με onasemnogene aberarivonoc μπορεί να βοηθήσει και τις δύο κατηγορίες ασθενών που έχουν δύο ή τρία αντίγραφα του SMN2 αντίστοιχα και έχουν λάβει τη θεραπεία πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν απολύτως φυσιολογικά (Strauss, et al., 2022).

### 3.3 Risdiplam

Το risdiplam αποτελεί το τρίτο φάρμακο που συμπεριλήφθηκε στην θεραπευτική αντιμετώπιση της SMA και τέθηκε σε κλινική εφαρμογή μετά την εισαγωγή του nusinersen και του onasemnogene aberarivonoc. Αντίθετα με τα άλλα δύο, το risdiplam αποτέλεσε το πρώτο εγκεκριμένο συνταγογραφούμενο φάρμακο από τον FDA της Αμερικής για την SMA.

Το risdiplam αποτελεί ένα πόσιμο φάρμακο που συμβάλλει στην παραγωγή της SMN πρωτεΐνης μέσω της έκφρασης του γονιδίου SMN2 και η χορήγηση του γίνεται μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία του εξαρτάται τόσο από την ηλικία όσο και από το σωματικό βάρος του εκάστοτε ασθενούς.

Το έτος 2020 πήρε την έγκριση του στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και ένα χρόνο αργότερα το 2021 εγκρίθηκε τόσο στην Ευρώπη (EMA) όσο και στην Ιαπωνία. Αρχικά το risdiplam είχε πάρει έγκριση για θεραπεία μόνο σε ασθενείς με SMA που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 2 μηνών. Σε αντίθεση με το παρελθόν εγκρίθηκε και για τους ασθενείς άνω των δύο μηνών και προορίζεται πλέον για όλους τους ασθενείς με SMA όλων των τύπων και όλων των ηλικιακών ομάδων. Η πλειοψηφία των γονιών που το παιδί τους διαγνώστηκε με SMA στη νεογνική ηλικία επέλεξε τη γονιδιακή θεραπεία με το risdiplam ως πρώτη θεραπεία αντιμετώπισης (Deng, Lee, & Ciafaloni, 2022).

Τέλος το risdiplam παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα μέσω της έμμεσης συγκριτικής έρευνας (MAIC) στα χαρακτηριστικά επιβίωσης των ασθενών με SMA τύπου I και της κινητικής τους λειτουργίας με το nusinersen και μείωσε τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι το risdiplam θεωρείται η βέλτιστη εναλλακτική λύση σε σχέση με το nusinersen για τους ασθενείς με SMA τύπου I. Από την άλλη πλευρά η συγκριτική έρευνα MAIC μεταξύ του risdiplam και του onasemnogene aberarivonoc δεν κατέστη εφικτή λόγω περιορισμένης αντιστοιχίας των ασθενών (Ribero, et al., 2022).

Οι έρευνες δεν έχουν σταματήσει στην αναζήτηση νέων θεραπειών αντιμετώπισης για την SMA. Η αβεβαιότητα παρόλες τις εγκεκριμένες θεραπείες υφίσταται για όλους τους τύπους της SMA τόσο σε σχέση με τη θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών όσο και για τα μακροχρόνια

οφέλη των θεραπειών. Αναδύονται συνεχώς νέα δεδομένα όπως για παράδειγμα η επίδραση του φύλου των ασθενών στους κινητικούς νευρώνες και σε άλλους ιστούς της SMA και έτσι η εύρεση νέων θεραπευτικών κατευθύνσεων αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τις παθολογίες της SMA (Singh, Hoffman, Reddi, & Singh, 2021).

### 3.4. Προβλήματα που συνοδεύουν τις θεραπείες

Αναμφίβολα όλες οι θεραπείες για την αντιμετώπιση της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας επέκτειναν το προσδόκιμο ζωής, με αποτέλεσμα να επιτευχθεί ένας βασικός σκοπός των ασθενών και των ερευνητών. Αντίθετα με τα θετικά αποτελέσματα, έγιναν εμφανείς και τα προβλήματα ή οι περιορισμοί που ακολουθούν κάθε καινούργιο εγχείρημα.

Όσον αφορά το πρώτο φάρμακο το nusinersen, η χορήγηση του είναι δύσκολη και πολλές φορές αδύνατη σε ασθενείς με σκολίωση που έχουν κάνει εγχείρηση. Έτσι το nusinersen δεν αποτελεί επιλογή τους για την αντιμετώπιση της SMA. Επιπλέον το κόστος της θεραπείας είναι τεράστιο, καθώς η πρώτη δόση στοιχίζει 125.000 δολάρια και συνολικά για το πρώτο έτος θεραπείας το κόστος ανέρχεται στα 375.000 δολάρια. Ορισμένες χώρες έχουν μεριμνήσει και συμμετέχουν στην κάλυψη του ποσού ή ενός τμήματος του αλλά και οργανώσεις συμμετέχουν στην επίλυση του προβλήματος.

Ακόμα τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και η ασφάλεια της χορήγησης του onasemnogene aberavonoc δεν είναι πλήρως γνωστά καθώς το εν λόγω φάρμακο αποτελεί μία αναστρέψιμη θεραπεία για τους ασθενείς. Το κόστος είναι υπέρογκο καθώς η μία και μόνο δόση κοστίζει 2.125.000 δολάρια.

Επιπλέον το risdiplam αποτελεί ένα φάρμακο χωρίς τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και η ασφάλεια του να είναι ευρέως γνωστά. Το κόστος του ανέρχεται περίπου στα 340.000 δολάρια για κάθε έτος αλλά η τιμή είναι ανάλογη με τη δοσολογία του φαρμάκου που προορίζεται ξεχωριστά για την εκάστοτε ηλικία του ασθενούς.

Η αποτελεσματικότητα όλων των φαρμάκων για την SMA θα γίνει εμφανής με την πάροδο των χρόνων για όλων των ειδών φαρμάκων για την SMA και την εξέλιξη της. Ωστόσο η χρήση όλων των παραπάνω θεραπειών δεν πραγματοποιείται παρά μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό χωρών σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς δεν έχουν καν εισαχθεί από τις χώρες αυτές (Dangouloff, Vrščaj, Servais, Osredkar, & the SMA NBS World Study Group, 2021).

Ένα ακόμα πρόβλημα πέραν του υψηλού κόστους των φαρμάκων για τον προσυμπτωματικό έλεγχο είναι ότι ο κόσμος δεν είναι ευαισθητοποιημένος σε μεγάλο βαθμό σχετικά με την SMA και υπάρχει ο φόβος του στιγματισμού στην κοινωνία για τους ασθενείς και τις οικογένειες τους (Kariyawasam, και συν., 2021). Για παράδειγμα οι Ιάπωνες δεν είναι επαρκώς ενημερωμένοι

όσον αφορά την SMA και τις νέες θεραπείες που την ακολουθούν (Lee, et al., 2021). Επιπλέον ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν είναι ευρέως γνωστός για τα νεογνά και έτσι ο κόσμος αγνοεί και τα οφέλη του.

#### 4. Συμβουλευτική– Φροντίδα

Η φροντίδα του εκάστοτε ασθενούς που πάσχει από τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία περιλαμβάνει πλήθος ατόμων που είτε ανήκουν σε μια διεπιστημονική ομάδα ειδικών, όπως ο παιδονευρολόγος, ο οποίος γνωρίζει την πορεία της ασθένειας και μπορεί να συντονίσει τις κινήσεις που πρέπει να ακολουθήσουν οι ασθενείς και οι οικογένειες τους. Έπειτα ο πνευμονολόγος, ο γαστρεντερολόγος, ο ορθοπεδικός, ο διατροφολόγος, ο φυσικοθεραπευτής, ο εργοθεραπευτής, ο ψυχολόγος και άλλοι ειδικοί θα συμβάλλουν με τη σειρά τους στην παροχή μιας ολιστικής φροντίδας για τον ασθενή και θα διασφαλίσουν ένα υποστηρικτικό περιβάλλον. Ο καθένας ειδικεύεται σε έναν τομέα αλλά όλοι μαζί βοηθούν καθολικά στην αντιμετώπιση της ασθένειας μέσω εξατομικευμένων προγραμμάτων θεραπείας. Βασικός σκοπός συνίσταται η βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς και η επίτευξη ενός μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής.

Αναμφίβολα, οι ασθενείς που πάσχουν από τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία έρχονται αντιμέτωποι με έναν αγώνα επιβίωσης. Το οικογενειακό περιβάλλον προσπαθεί από την πλευρά του να συνεισφέρει τα μέγιστα στο άτομο που ασθενεί. Πολλές φορές όμως αυτό δεν είναι αρκετό. Αντικρίζουν πλήθος προβλημάτων, για τα οποία δεν έχουν ούτε τις κατάλληλες γνώσεις, ούτε είναι ψυχολογικά έτοιμοι. Ακόμα και μια συζήτηση είναι δύσκολη για τα θέματα της SMA που πρέπει να διευθετηθούν λόγω της συναισθηματικής φόρτισης όλων μέσα στην οικογένεια (Pieper, Sexton, Ryan, & Forbes, 2020). Για παράδειγμα τα αδέρφια ενημερώνονται σταδιακά για τις ανάγκες της κλινικής φροντίδας των αδερφών τους.

Αρχικά οι γονείς παρατηρούν κάποια πρώτα συμπτώματα του παιδιού τους, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της βρεφικής ή παιδικής ηλικίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να διερωτώνται “τι έχει το παιδί” και ταυτόχρονα να σπεύδουν στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Οι γονείς δεν γνωρίζουν από την αρχή ότι η εξέλιξη της συγκεκριμένης ασθένειας είναι προοδευτική, για αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητο να ληφθούν αποφάσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα χωρίς καθυστερήσεις. Το ιατρικό προσωπικό ενημερώνει τους γονείς λεπτομερώς για τις απαραίτητες ενέργειες που πρέπει να καταβάλλουν. Από την πλευρά τους, οι γονείς αντιμετωπίζουν κάτι πρωτόγνωρο και βιώνουν το άγχος της αναζήτησης και της άγνοιας των αναγκών που θα προκύψουν στο μέλλον. Η “διαγνωστική οδύσεια” των ίδιων των ασθενών και των φροντιστών τους οδηγεί σε μία αύξηση του σωματικού αλλά και του ψυχικού τους άγχους (Lawton, Hickerton, Archibald, McClaren, & Metcalfe, 2015). Οι γονείς

πρέπει να λάβουν τις απαραίτητες αποφάσεις για τις ιατρικές παρεμβάσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα και δίχως να γνωρίζουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργούνται εναλλαγές των συναισθημάτων τους και εσωτερικές συγκρούσεις (Murrell, Lotze, Farber, Crawford, & Wiemann, 2017).

Η αποδοχή της εκάστοτε ασθένειας αποτελεί σημαντικό ορόσημο για την προσωπική ευημερία τόσο των ασθενών όσο και της οικογένειας τους (Szcześniak, Świątek, Cieślak, & Świdurska, 2020). Οι γονείς μπορεί να νιώθουν θυμό αλλά και ανήμποροι να βοηθήσουν τον ασθενή λόγω της έλλειψης πόρων, κοινωνική υποστήριξης και κατά επέκταση της μειωμένης ποιότητας ζωής τόσο των ίδιων όσο και του ευρύτερου οικογενειακού τους περιβάλλον.

Η κατάσταση που βιώνουν οι γονείς ή οι φροντιστές των ασθενών είναι εξαιρετικά στρεσογόνα και αυτό μπορεί να έχει αντίκτυπο στη σωματική και ψυχική υγεία όλων. Μερικά παραδείγματα αποτελούν η κόπωση, οι διαταραχές ύπνου, το άγχος αλλά και η κατάθλιψη. Η κόπωση ειδικότερα επηρεάζει αρνητικά τη φροντίδα του παιδιού κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Nihayati, Fauziah, Hidayati, & Yunita, 2020). Είναι πολύ σημαντικό οι γονείς μαζί με τους ασθενείς να απευθυνθούν σε έναν ψυχολόγο για τη βελτίωση της ψυχικής τους υγείας και γενικότερα της ποιότητας ζωής τους. Η παροχή τόσο ατομικής όσο και οικογενειακής ψυχοθεραπείας κρίνεται απαραίτητη για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων της νόσου και παράλληλα αποτελεί αναγκαιότητα τόσο η εκπαίδευση όσο και η ενημέρωση για τα δικαιώματά τους.

Τέλος η διαχείριση της ιδιαίτερης φροντίδας των ασθενών που πάσχουν από τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία αποτελεί συνδυασμό τόσο των γονέων ή των φροντιστών όσο και των επαγγελματιών υγείας ταυτόχρονα που έχουν ευθύνη για το μέλλον και τις αποφάσεις για τη διαχείριση του εκάστοτε ασθενούς (Hjorth, και συν., 2019). Η βέλτιστη ποιότητα ζωής και η διατήρηση της επιτυγχάνεται ως επί το πλείστον από την συνεχόμενη φροντίδα των ασθενών που πάσχουν από τη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία και η σωστή οργάνωση των πόρων που διατίθενται στους ασθενείς και τις οικογένειές τους (Mercuri, και συν., 2018). Η παροχή βοήθειας για την πρόσβαση σε κοινωνικές υπηρεσίες και υποστηρικτικά προγράμματα είναι απαραίτητη μέσα από προγράμματα δραστηριοτήτων που προωθούν την ενεργητική συμμετοχή ατόμων με SMA. Επιπλέον η παρακολούθηση των εξελίξεων της νόσου πρέπει να είναι συνεχής και η παροχή εκπαίδευσης για τους ίδιους τους ασθενείς να αποτελεί δεδομένη υπόθεση για όλους.

## 5. Η εκπαίδευση των παιδιών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία

Η πρώτη ομάδα επιρροής των παιδιών για την μετέπειτα ζωή τους είναι τα άτομα μέσα από το οικογενειακό πλαίσιο, καθώς η οικογένεια αποτελεί τον πρώτο σταθμό διαπαιδαγώγησης του παιδιού. Έπειτα το σχολείο έρχεται να συμβάλλει στη διεύρυνση της διαπαιδαγώγησης του παιδιού

και προσπαθεί να εντάξει όλα τα παιδιά στην κοινωνία μέσα από ένα θετικό κλίμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σχολείο να συμβάλλει σημαντικά στην ποιότητα ζωής του κάθε παιδιού (Aksaralikitunti & Sanmaneechai, 2022).

Συγκεκριμένα η εκπαίδευση των παιδιών με SMA αποτελεί βασικό στόχο στην εξισορρόπηση της ασθένειας με την κοινωνική ένταξη τους στο σχολικό πλαίσιο, εφόσον υπάρχει η ικανότητα συμμετοχής τους. Τα παιδιά με SMA διατηρούν τη νοητική τους ικανότητα και έτσι έχουν τη δυνατότητα να μεγιστοποιήσουν τους γνωστικούς τους στόχους. Η ολοκλήρωση των προσπαθειών τους επιτυγχάνεται μέσα από συχνές ακαδημαϊκές επιτυχίες (Gosar, και συν., 2021).

Τα αναπνευστικά προβλήματα των παιδιών με SMA αποτελούν συχνό φαινόμενο. Η ιδαιτερότητα της κατάστασης τους μπορεί να προκαλέσει τη συχνή απουσία τους από το σχολείο. Τα παιδιά με την πιο σοβαρή μορφή της SMA αδυνατούν πολλές φορές να παρακολουθήσουν την κανονική ροή του σχολείου εξαιτίας της κρίσιμης κατάστασης της υγείας τους (Aksaralikitunti & Sanmaneechai, 2022).

## 5.1. Προϋποθέσεις για την εκπαίδευση παιδιών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία

Η εκπαίδευση παιδιών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία χρειάζεται μια εξατομικευμένη προσέγγιση που να λαμβάνει υπόψη τόσο τις σωματικές, συναισθηματικές όσο και τις εκπαιδευτικές τους ανάγκες. Οι προκλήσεις που μπορεί να αντιμετωπίσουν στην πορεία της σχολικής τους ζωής και οι κατάλληλες στρατηγικές που θα υιοθετήσουν μπορεί να βοηθήσουν στην επιτυχία αυτών των παιδιών. Τα παιδιά με SMA είναι πολύ στενά συνδεδεμένα και εξαρτημένα από τους γονείς τους το μεγαλύτερο διάστημα της ζωής τους (Panda, Ramachandran, Verma, & Sharawat, 2023). Αυτό καθιστά την εκπαίδευση απαραίτητη να εδραιωθεί στη ζωή του παιδιού.

Αρχικά η ύπαρξη ενός εξατομικευμένου εκπαιδευτικού προγράμματος κρίνεται απαραίτητο για να καλύψει τις μοναδικές ανάγκες ενός μαθητή με την οποιαδήποτε αναπηρία. Το πρόγραμμα μάθησης περιλαμβάνει συγκεκριμένες στρατηγικές διδασκαλίας, τους αντίστοιχους στόχους εκπαίδευσης αλλά και την απαραίτητη υποστήριξη από εξειδικευμένο προσωπικό. Η χρήση διαδραστικών οπτικοακουστικών μέσων μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση του μαθήματος χωρίς να κουράσει τον μαθητή με SMA και να χρειαστεί να καταβάλλει μεγαλύτερη προσπάθεια. Επιπρόσθετα η χρήση της τεχνολογίας αποτελεί ενισχυτικό παράγοντα στην διαδικασία της μάθησης. Ένα παιδί με SMA μπορεί να επικοινωνεί και να παρακολουθεί τα μαθήματα του από οποιοδήποτε χώρο βρίσκεται χωρίς να αποτελεί εμπόδιο η μετακίνησή του. Ακόμα και η χρήση των ψηφιακών εκπαιδευτικών παιχνιδιών διευκολύνει τη μάθηση και την κάνει πιο διασκεδαστική για

όλους. Βασικός πυλώνας όλων αποτελεί η συνεργασία των εκπαιδευτικών, των γονέων και των ειδικών για την υλοποίηση και την μελλοντική εξέλιξη του προγράμματος.

Τα παιδιά με SMA έχουν κινητικές δυσκολίες ανάλογα με τη διαβάθμιση της ανεξαρτησίας τους και βρίσκουν εμπόδια στις εκάστοτε εκπαιδευτικές δράσεις (Gosar, και συν., 2021). Ένα παράδειγμα αποτελεί το αναπηρικό αμαξίδιο, το οποίο μπορεί να αποτελεί το μοναδικό τρόπο μετακίνησης του παιδιού με SMA. Έτσι ο εκάστοτε μαθητής να μην έχει τη δυνατότητα πρόσβασης σε όλους τους χώρους του σχολείου συμπεριλαμβανομένων των χώρων διδασκαλίας, εργαστηρίων, τραπεζαρίας εάν υπάρχει και της τουαλέτας. Η έλλειψη σχεδιασμού του σχολικού περιβάλλοντος, όπως οι κατάλληλα διαμορφωμένες αίθουσες, ο ανελκυστήρας ή η έλλειψη του κατάλληλου εξοπλισμού, όπως οι ράμπες αναπήρων αποτελούν εμπόδια στη διαδικασία της πρόσβασης. Επιπλέον η καθημερινότητα ενός παιδιού με SMA μπορεί να γίνει δύσκολη, οπότε μια εργονομική θέση μπορεί να αποτελέσει τη βοήθεια με το κατάλληλο στήριγμα για τη σωστή στάση του σώματος του παιδιού. Τέλος η παροχή του τρόπου μετακίνησης, όπως το εξειδικευμένο σχολικό λεωφορείο ή η ύπαρξη συνοδού θα εξυπηρετούσε τον μαθητή καθημερινά απαλλάσσοντας τον από το άγχος της διαδικασίας. Όλες αυτές οι ρυθμίσεις δεν εξασφαλίζουν στον μαθητή με SMA μία φυσιολογική τυπική ανάπτυξη, καθώς η αλληλεπίδραση με το περιβάλλον παραμένει περιορισμένη (Polido, et al., 2019).

Επιπλέον τα παιδιά με SMA έχουν τη δυνατότητα να αναπτύξουν ολόπλευρα τις διάφορες πτυχές του εαυτού τους και να γίνουν μέρος ενός κοινωνικού συνόλου μέσω της αλληλεπίδρασης με τους συνομηλίκους τους. Τα παιδιά με SMA αναπτύσσουν φιλίες μέσα από τις κοινωνικές τους συναναστροφές με στόχο την ενσυναίσθηση και την κατανόηση. Από την άλλη πλευρά πολλές φορές τα παιδιά ίσως νιώθουν να στιγματίζονται λόγω της έλλειψης κινητικότητας τους και μπορεί να χάνουν την καθημερινή επαφή με τους συνομηλίκους εξαιτίας της συχνής απουσίας τους. Η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί τη βάση για να διαμοιραστούν οι εμπειρίες όλων των συμμετεχόντων μέσα από ομάδες υποστήριξης τόσο της οικογένειας όσο και αυτών των παιδιών.

Οι εκπαιδευτικοί όλων των βαθμίδων συμβάλλουν με τη σειρά τους στην ομαλή προσαρμογή όλων των εμπλεκόμενων στην εκπαιδευτική διαδικασία και έτσι πρέπει να είναι καλά ενημερωμένοι για τη συγκεκριμένη ασθένεια. Η απαραίτητη παροχή βοήθειας τους αποτελεί μείζον θέμα για τα παιδιά που νοσούν από την SMA, καθώς η διαρκής συνεργασία με την οικογένεια του παιδιού βοηθά να κατανοήσουν καλύτερα τις ανάγκες που απαιτούνται. Η εκπαίδευση των παιδιών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία μπορεί να γίνει πιο προσιτή με τις ανάλογες προϋποθέσεις. Έτσι το σχολείο και το εκπαιδευτικό προσωπικό δημιουργεί τις βάσεις για ένα επιτυχημένο εκπαιδευτικό σύστημα που σέβεται τη μοναδικότητα του καθενός και δημιουργεί μελλοντικούς πολίτες με ενσυναίσθηση.

## 6. Συμπεράσματα

Χωρίς αμφιβολία η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία αποτελεί μια εξαιρετικά σοβαρή ασθένεια που αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Οι ερευνητές κατόρθωσαν μετά από χρόνια ερευνών και με την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης να αντιμετωπίσουν την SMA και να προσφέρουν στην κοινωνία κάποιες θεραπευτικές επιλογές. Το αποτέλεσμα ήταν πρωτόγνωρο για τους ασθενείς και τις οικογένειες τους που ήταν αντιμετώπιζομενες με την SMA, καθώς απέκτησαν την ελπίδα για τη βελτίωση της ζωής όλων και την επέκταση του προσδόκιμου ζωής για τους ασθενείς.

Σε αντίθεση με την ύπαρξη των νέων θεραπειών για την SMA τα προβλήματα που την ακολουθούν είναι αναπόφευκτα. Η καθυστερημένη διάγνωση συνιστά μεγάλο εμπόδιο στην αντιμετώπιση της SMA εφόσον συνδυαστικά με τις στοχευμένες θεραπείες μπορεί να μειώσουν τη νοσηρότητα και να εξαλείψουν πολλούς παράγοντες. Η ελλιπής ενημέρωση αποτελεί βασικό μειονέκτημα ακόμα και σήμερα για την πρόληψη της ασθένειας αλλά και η μη γνωστοποίηση της δυνατότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου των νεογνών για τους νέους γονείς απαρτίζουν πολλαπλά λάθη της σημερινής κοινωνίας. Επιπλέον το υπέρογκο κόστος της θεραπείας είναι απαγορευτικό για το μεγαλύτερο τμήμα του παγκόσμιου πληθυσμού.

Οι οικογένειες των ασθενών έρχονται αντιμέτωποι με πολλαπλά προβλήματα. Με αποτέλεσμα η ψυχολογική τους υποστήριξη καθώς και η δυνατότητα συμβουλευτικής καθοδήγησης κρίνεται απαραίτητη για την περαιτέρω ενίσχυση στα άτομα που νοσούν και που τους περιβάλλουν. Ένα οργανωμένο δίκτυο φροντίδας βοηθά σημαντικά στη μείωση του άγχους του ασθενούς αλλά και στην προώθηση της ελπίδας για την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Τέλος, τα παιδιά με SMA καλούνται να αντιμετωπίσουν πλήθος προβλημάτων κυρίως σωματικά αλλά και ψυχοσυναισθηματικά που είτε σχετίζονται με το σχολείο είτε με τον κοινωνικό τους περίγυρο. Το σχολείο πρέπει να λειτουργεί ως αρωγός για όλα τα παιδιά ανεξαρτήτως προβλημάτων υγείας. Όλα τα παιδιά δικαιούνται την πρόσβαση στην εκπαίδευση αλλά για κάποια από αυτά δεν είναι ακόμα εφικτό. Η ενημέρωση όλων είναι επιβεβλημένη καθώς η κοινωνία και η ιατρική εξελίσσονται. Ωστόσο η έκβαση των συνθηκών για τους ασθενείς αλλάζει διαρκώς.

## Αναφορές

- Aksaraliksunti, M., & Sanmaneechai, O. (2022). Health-related quality of life in Thai children with spinal muscular atrophy. *63*(3), σσ. 291-297. doi:10.1016/j.pedneo.2022.01.002
- Arnold, W., Kassar, D., & Kissel, J. (2015). Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*, *2*(51), σσ. 156-167. doi:10.1002/mus.24497
- Bertoli, S., De Amicis, R., Mastella, C., Pieri, G., Giaquinto, E., Battezzati, A., . . . Baranello, G. (2017). Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clinical Nutrition*, *36*(6), σσ. 1674-1680. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.020
- Boardman, F., Young, P., Warren, O., & Griffiths, F. (2018). The role of experiential knowledge within attitudes towards genetic carrier screening: A comparison of people with and without experience of spinal muscular atrophy. *Health Expect.*, *21*(1), σσ. 201-211. doi:10.1111/hex.12602
- Butterfield, R. (2021). Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol.*, *38*. doi:10.1016/j.spen.2021.100899
- Chaytow, H., Faller, K., Huang, Y.-T., & Gillingwater, T. (2021). Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Reports Medicine*. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100346
- Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E., Servais, L., & on behalf of the NBS SMA Study Group. (2020). 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *30*, σσ. 93- 103.
- Dangouloff, T., Vrščaj, E., Servais, L., Osredkar, D., & the SMA NBS World Study Group. (2021). Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscular Disorders*, *31*, σσ. 574- 582.
- Davis, R., Miller, E., Zhang, R., & Swoboda, K. (2015). Responses to Fasting and Glucose Loading in a Cohort of Well Children with Spinal Muscular Atrophy Type II. *Journal of Pediatrics*, *167*(6), σσ. 1362-1368. doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.023
- De Vivo, D., Bertini, E., Swoboda, K., Hwu, W.-L., Crawford, T., Finkel, R., . . . on behalf of the NURTURE Study Group. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2



- NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*, 29(11), σσ. 842-856. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007
- Deng, S., Lee, B., & Ciafaloni, E. (2022). Parent Perceptions in Choosing Treatment for Infants With Spinal Muscular Atrophy Diagnosed Through Newborn Screening. *Journal of Child Neurology*, 37(1), σσ. 43-49. doi:10.1177/08830738211040292
- Dubowitz, V. (1999). Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *European Journal of Paediatric Neurology*, 3(2), σσ. 49-51. doi:10.1016/S1090-3798(99)80012-9
- Dubowitz, V. (2009). Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 19(1), σσ. 69-73. doi:10.1016/j.nmd.2008.10.004
- Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F., & Mercuri, E. (2015). 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7–9 November 2014. *Neuromuscul. Disord.*(25), σσ. 593–602.
- Finkel, R., Chiriboga, C., Vajsar, J., Day, J., Montes, J., De Vivo, D., . . . Farwell, W. (2021). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Child Adolesc Health*, 5, σσ. 491–500. doi:10.1016/S2352-4642(21)00100-0
- Finkel, R., Mercuri, E., Darras, B., Connolly, A., Kuntz, N., Kirschner, J., . . . ENDEAR Study Group. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), σσ. 1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
- Ghoch, M., Bazzani, P., Calugi, S., & Grave, R. (2018). Weight-Loss Cognitive-Behavioural Treatment and Essential Amino Acid Supplementation in a Patient with Spinal Muscular Atrophy and Obesity. *Case Reports in Medicine*, 4058429. doi:10.1155/2018/4058429
- Gosar, D., Košmrlj, L., Musek, P., Meško, T., Stropnik, S., Krkoč, V., . . . Osredkar, D. (2021). Adaptive skills and mental health in children and adolescents with neuromuscular diseases. *European Journal of Paediatric Neurology*, 30, σσ. 134-143. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.008
- Haaker, G., & Fujak, A. (2013). Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *The Application of Clinical Genetics*, 6(11), σσ. 113-120. doi:10.2147/TACG.S53615
- Hjorth, E., Kreicbergs, U., Sejersen, T., Jeppesen, J., Werlauff, U., Rahbek, J., & Malin Lovgren. (2019). Bereaved Parents More Satisfied With the Care Given to Their Child With Severe

- Spinal Muscular Atrophy Than Nonbereaved. *Journal of Child Neurology*, 34(2), σσ. 104-112. doi:10.1177/0883073818811544
- Iannaccone, S. (2007). Modern Management of Spinal Muscular Atrophy. 22(8), σσ. 974-978. doi: 10.1177/0883073807305670
- Kariyawasam,, D., D’Silva, A., Vetsch, J., Wakefield, C., Wiley, V., & Farrar, M. (2021). “We needed this”: perspectives of parents and healthcare professionals involved in a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy. *EClinicalMedicine*, 33, σ. :100742. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100742
- Keinath, M., Prior, D., & Prior, T. (2021). Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing and Clinical Relevance. *The Application og Clinical Genetics*, 14, σσ. 11-25. doi:10.2147/TACG.S239603
- Kolb, S., & Kissel, J. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.*, 33(4), pp. 831–846. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004.
- Lawton, S., Hickerton, C., Archibald, A. D., McClaren, B. J., & Metcalfe, S. (2015). A mixed methods exploration of families’ experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *European Journal of Human Genetics*, 23, σσ. 575 - 580. doi:10.1038/ejhg.2014.147
- Lee, T., Tokunaga, S., Taniguchi, N., Fujino, T., Saito, M., Shimomura, H., & Takeshima, Y. (2021). Views of the General Population on Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. *Children*, 694(8). doi:10.3390/children8080694
- Lin, C.-W., Kalb , S., & Yeh, W.-S. (2015). Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric Neurology*, 53, σσ. 293 - 300. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
- McGrattan, K., Graham, R., DiDonato, C., & Darras, B. (2021). Dysphagia Phenotypes in Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Promise for the Future. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 30(3), σσ. 1008–1022. doi:10.1044/2021\_AJSLP-20-00217
- Mellies, U., Dohna-Schwake, C., Stehling, F., & Voit, T. (2004). Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 14(12), σσ. 797-803. doi:10.1016/j.nmd.2004.09.004
- Mercuri , E., Finkel, R., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., . . . SMA Care Group. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. 28(2), σσ. 103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005

- Mirea, A., Leanca, M., Onose, G., Sporea, C., Padure, L., Shelby, E.-S., . . . Daia, C. (2022). Physical Therapy and Nusinersen Impact on Spinal Muscular Atrophy Rehabilitative Outcome. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 27(6), σ. 179. doi:10.31083/j.fbl2706179
- Murrell, D., Lotze, T., Farber, H., Crawford, C., & Wiemann, C. (2017). The Experience of Families With Children With Spinal Muscular Atrophy Type I Across Health Care Systems. *Journal of Child Neurology*, 32(11), σσ. 917-923. doi:10.1177/0883073817716853
- Nihayati, H., Fauziah, S., Hidayati, L., & Yunita, F. (2020). Psychological Condition of Parents Having Children Suffering Spinal Muscular Atrophy. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, 24(7), σσ. 9088-9098. doi:10.37200/IJPR/V24I7/PR270900
- Nishio, H., Niba, E., Saito, T., Okamoto, K., Takeshima, Y., & Awano, H. (2023). Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, pp. 1-30. doi:10.3390/ijms241511939
- Noguchi, Y., Bo, R., Nishio, H., Matsumoto, H., Matsui, K., Yano, Y., . . . Awano, H. (2022). PCR-Based Screening of Spinal Muscular Atrophy for Newborn Infants in Hyogo Prefecture. *Genes*, 13(11). doi:10.3390/genes13112110
- Novartis Gene Therapies. (2021). *Zolgensma prescribing information*. Ανάκτηση από [https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis\\_us/files/zolgensma.pdf](https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/zolgensma.pdf)
- Panda, P., Ramachandran, A., Verma, P., & Sharawat, I. (2023). Behavioral problems in infants and young children with spinal muscular atrophy and their siblings: A cross-sectional study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 42, σσ. 47-52. doi:10.1016/j.ejpn.2022.12.006
- Pieper, E., Sexton, A., Ryan, M., & Forbes, R. (2020). Communication about spinal muscular atrophy and genetic risk within families: An Australian pilot study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(8), σσ. 1263-1269. doi:10.1111/jpc.14915
- Polido, G., de Miranda, M., Carvas, N., Mendonça, R., Caromano, F., Reed, U., . . . Voos, M. (2019). Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dement Neuropsychol*, 13(4), σσ. 436-443. doi:10.1590/1980-57642018dn13-040011
- Prior, T. (2007). Spinal Muscular Atrophy Diagnostics. *Journal of Child Neurology*, 22(8), σσ. 952-956. doi:10.1177/0883073807305668
- Prior, T., Leach, M., & Finanger, E. (2020). Spinal Muscular Atrophy. *Gene Reviews*, pp. 1-24. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>

- Rao, V., Kapp, D., & Schroth, M. (2018). Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(12a). doi:10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3
- Ribero, V., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R., Scott, D., . . . Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Journal of Comperative Effectiveness Research*, 11(5), σσ. 347-370. doi:10.2217/ce-2021-0216
- Schorling, D., Pechmann, A., & Kirschner, J. (2020). Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy- New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 7(1), pp. 1-13. doi:10.3233/JND-190424
- Singh, N., Hoffman, S., Reddi, P., & Singh, R. (2021). Spinal muscular atrophy: Broad disease spectrum and sex-specific phenotypes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1867(4). doi:10.1016/j.bbadis.2020.166063
- Strauss, K., Farrar, M., Muntoni, F., Saito, K., Mendell, J., Servais, L., . . . Macek, T. (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *nature medicine*, 28(7), σσ. 1390-1397. doi:10.1038/s41591-022-01867-3
- Szcześniak, M., Świątek, A., Cieślak, M., & Świdurska, D. (2020). Disease Acceptance and Eudemonic Well-Being Among Adults With Physical Disabilities: The Mediator Effect of Meaning in Life. *Frontiers in Psychology*, 11. doi:10.3389/fpsyg.2020.525560
- Tilton, A., Miller, M., & Khoshoo, V. (1998). Nutrition and Swallowing in Pediatric Neuromuscular Patients. *Seminars in Pediatric Neurology*, 5(2), σσ. 106-115. doi:10.1016/S1071-9091(98)80026-0
- Wang, H., Ju, Y., Chen, S., Lo, S., & Jong, Y. (2004). Joint Range of Motion Limitations in Children and Young Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Arch Phys Med Rehabil*, 85(10), σσ. 1689-1693. doi:10.1016/j.apmr.2004.01.043
- Wirth, B., Karakaya, M., Kye, M. J., & Ferreira, N. M. (2020). Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet*(21), σσ. 231-261. doi:10.1146/annurev-genom-102319-103602

Wurster, C., Winter, B., Wollinsky, K., Ludolph, A., Uzelac, Z., Witzel, S., . . . Kocak, T. (2019).  
Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients.  
*Journal of Neurology*, 266(1), σσ. 183-194. doi:10.1007/s00415-018-9124-0

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: Nishio, H., Niba , E., Saito, T., Okamoto, K., Takeshima, Y., & Awano, H. (2023). Spinal Muscular Atrophy:The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, pp. 1-30. doi:10.3390/ijms241511939

Εικόνα 2: Rao, V., Kapp, D., & Schroth, M. (2018). Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(12a). doi:10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3