

Mogućnosti kineziterapijskih postupaka u bolesnika s Aicardi-Goutiere sindromom

Šakirovski, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Kinesiology / Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:117:538873>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Kinesiology, University of Zagreb - KIFoREP](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
KINEZIOLOŠKI FAKULTET

(studij za stjecanje visoke stručne spreme
i stručnog naziva: magistar kineziologije)

Tea Šakirovski

**MOGUĆNOSTI KINEZITERAPIJSKIH
POSTUPAKA U BOLESNIKA S AICARDI-
GOUTIERES SINDROMOM**
(diplomski rad)

Mentor:

doc. dr. sc. Iris Zavoreo

Zagreb, rujan, 2015.

Sadržaj

1. UVOD	4
2. ZNAKOVI I SIMPTOMI	6
2.1. Pojavljivanje bolesti i prvi znakovi.....	6
2.2. Neurološki simptomi	6
2.3. Ostali znakovi.....	7
3. GENETIKA.....	8
4. DIJAGNOZA	9
4.1. Osnovni kriteriji	9
4.1.1.Cerebralne kalcifikacije	10
4.1.2. Abnormalnosti bijele moždane tvari	10
4.1.3. Cerebralna atrofija.....	11
4.1.4. Mikrocefalija.....	11
4.2. Prenatalna dijagnostika	12
5. LIJEČENJE	12
5.1. Mogućnosti kineziterapijskih postupaka.....	13
5.1.1. Spasticitet	13
5.1.2. Distonija.....	14
5.1.3.Vježbe pasivnog istezanja.....	16
5.1.4. Vježbe jačanja.....	19
6. PRIMJENA TERAPIJSKOG PROGRAMA NA KONKRETNOM SLUČAJU	22
7. ZAKLJUČAK.....	24
8. LITERATURA.....	26

MOGUĆNOSTI KINEZITERAPIJSKIH POSTUPAKA U BOLESNIKA S AICARDI-GOUTIERES SINDROMOM

Sažetak

Osnovni cilj ovog rada bio je prikazati probleme s kojima se susreću pacijenti s Aicardi-Goutieres sindromom. Aicardi-Goutieres sindrom je rijetka bolest koja se najčešće javlja u prvih nekoliko mjeseci života kao autosomno recesivna encefalopatija karakterizirana cerebralnim kalcifikacijama, abnormalnostima bijele moždane tvari, cerebralnom atrofijom i mikrocefalijom. Uz ostale organske sustave, ova bolest poglavito zahvaća središnji živčani sustav prezentirajući se u prvom redu smanjenjem intelektualnih funkcija te neuromišićnim manifestacijama u vidu hipotonije, spasticiteta i distoničkih pokreta. Cilj ovog rada bio je pregledom literature prikazati mogućnosti kinzioterapijskih postupaka koncentrirajući se poglavito na neuromišićna oštećenja.

Ključne riječi: *Aicardi-Goutieres sindrom, encefalopatija, kalcifikacije, bijela moždana tvar, cerebralna atrofija, hipotonija, spasticitet, distonički pokreti*

POSSIBILITIES OF KINESITHERAPY TREATMENTS IN PATIENTS WITH AICARDI-GOUTIERES SYNDROME

Summary

The main objective of this study was presenting of problems that patients with Aicardi-Goutiere syndrome face. Aicardi-Goutieres syndrome is a rare disorder, with early onset encephalopathy characterized by cerebral calcifications, white matter abnormalities cerebral atrophy and microcephaly. In addition to other organ systems, it mainly affects the central nervous system, primarily presenting intellectual disability and neuromuscular problems such as hypotonia, spasticity and dystonic movements. The goal of this study, based on the published literature, was to show possibilities of kinesitherapy treatments taking into account neuromuscular damage.

Key words: *Aicardi-Goutiere syndrome, encephalopathy, calcifications, white matter, cerebral atrophy, hypotonia, spasticity, dystonic movements*

1. UVOD

Aicardi-Goutieres sindrom je bolest koja se poglavito manifestira u centralnom živčanom sustavu, imunološkom sustavu te koži. Većina novorođenčadi ne pokazuje nikakve znakove ni simptome Aicardi-Goutieres sindroma pri rođenju, međutim, oko 20% djece rođeno je sa svojevrsnim obilježjima koja uključuju povećanu jetru i slezenu (hepatosplenomegalija), povišenu razinu jetrenih enzima u krvi, smanjeni broj trombocita u krvi (trombocitopenija) te abnormalne neurološke reakcije. Ovakva kombinacija znakova i simptoma upućuje na odgovor imunološkog sustava na kongenitalnu virusnu infekciju, međutim nikakva infekcija nije ustanovljena kod djece s tim simptomima. Iz ovog razloga, Aicardi-Goutieres sindrom često može biti pogrešno dijagnosticiran kao kongenitalna infekcija. U većini slučajeva, tijekom prve godine života, pacijenti razviju tešku moždanu disfunkciju (encefalopatija), koja uobičajeno traje nekoliko mjeseci. Tokom ove faze bolesti, djeca su iznimno osjetljiva i suočavaju se s poteškoćama u hranjenju. Pojavljuju se neobjašnjive vrućice pa čak i napadaji te dolazi do regresije u razvoju, odnosno gube se već stečene vještine i prestaje razvoj novih vještina. Rast mozga i lubanje se usporava što rezultira abnormalno malom veličinom glave (mikrocefalija). U ovoj fazi bolesti bijele krvne stanice i molekule povezane s upalom primijećene su u cerebrospinalnoj tekućini. Faza encefalopatije, iako prolazna, ostavlja teške posljedice neurološkog oštećenja. Većina se, osim teškim intelektualnim invaliditetom, suočava i sa značajnim neuromuskularnim oštećenjima kao što su slab mišićni tonus (hipotonija), krutost mišića (spastičnost) i nevoljni trzaji mišića (distonija). Neki od glavnih znakova od strane ostalih organskih sustava su bolne kožne lezije koje se javljaju najčešće u području ušiju te prstiju na rukama i nogama i zahvaćaju otprilike 40% oboljelih od Aicardi-Goutieres sindroma. Ove lezije nalik ozeblinama pogoršavaju se izlaganjem hladnoći, mogu se javiti prije ili kasnije u toku bolesti ili potpuno izostati iz kliničke slike.

Prvi put, sindrom su opisali 1984. godine, dvojica pedijatrijskih neurologa: Jean Aicardi i Françoise Goutières. Predstavili su slučajeve osmero djece iz pet različitih obitelji, koja su pokazivala znakove rane encefalopatije karakterizirane kalcifikacijama bazalnih ganglija, abnormalnostima bijele tvari, i kroničnom limfocitozom cerebrospinalne tekućine (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod). Prvi slučaj s kojim su se susreli bila je Portugalska obitelj čije je prvo dijete pokazivalo kalcifikaciju bazalnih ganglija i tešku encefalopatiju.

Zbog kliničke slike smatralo se da je riječ o citomegalovirusnoj infekciji, međutim nije dokazana prisutnost infekcije. Unatoč genetskom savjetovanju, obitelj je odlučila imati još jedno dijete koje je nažalost bilo pogođeno istim stanjem. To je Aicardia i Goutieresa vodilo zaključku da je riječ o genetskoj bolesti još nepoznatoj u to vrijeme. Roditelji su bili u krvnom srodstvu, što je zajedno s činjenicom da su djevojčice i dječaci jednako ugroženi, upućivalo na to da je riječ o autosomno recesivnoj bolesti (Chahwan i Chahwan, 2012; vlastiti prijevod). Aicardi je posvetio pozornost i slučajevima prethodno opisanima u literaturi koji bi mogli biti istog kliničkog izvora. Nekoliko godina kasnije identificirana je slijedeća značajka doprinoseći preciznijoj dijagnozi ovog sindroma: povišeni interferon-alfa u cerebrospinalnoj tekućini bez prisustva infekcije središnjeg živčanog sustava. Eponim „Aicardi-Goutieres sindrom“ (AGS) prvi put je upotrijebljen 1992. godine, a u godinama koje su uslijedile novi slučajevi pridodani su originalnim osam. Prvi međunarodni susret na temu AGS-a održan je 2001. godine u Paviji (Italija), a broj dotada poznatih slučajeva popeo se i do 50, dolazeći poglavito iz Europe i Amerike, što je dovelo do zaključka o postojanju još mnogih slučajeva ovog sindroma karakteriziranog prije svega mikrocefalijom, bazalnim kalcifikacijama, cerebralnom atrofijom, kroničnom limfocitozom cerebrospinalne tekućine i povišenim razinama interferona-alfa. Ono što su Orcesi, La Piana i Fazzi (2008; vlastiti prijevod) istaknuli u svom radu kao sporno područje jest činjenica da prirodni tijek bolesti još uvijek nije u potpunosti opisan i jasan s obzirom na manjak dugoročnih neuroradioloških istraživanja. Isto tako, pitanje što izaziva pojavu bolesti i zašto ima običaj stabilizirati se nakon nekoliko mjeseci, ostaje nerazjašnjeno.

U lipnju 2000. godine osnovana je Međunarodna udruga Aicardi-Goutieres sindroma (International Aicardi-Goutieres Syndrom Association- IAGSA). Udruga je osnovana kao neprofitna organizacija s ciljem usklađivanja napora i truda roditelja, liječnika i terapeuta kako bi se podigla svijest i raširilo znanje o AGS-u. Svrha udruge je omogućiti aktualiziranje informacija, te putem kontakata s doktorima i zdravstvenim organizacijama podržati znanstvena istraživanja u područjima povezanim s AGS-om.

2. ZNAKOVI I SIMPTOMI

2.1. Pojavljivanje bolesti i prvi znakovi

Aicardi-Goutiere sindrom tipično se javlja u prvoj godini života, najčešće u dobi od otprilike četiri mjeseca i to uslijed normalne trudnoće i poroda, te naizgled normalnog ranog razvoja. Iznimna iritabilnost, ometani periodi spavanja i budnosti te poteškoće u hranjenju često su prvi znakovi upozorenja. Stalno pojavljivanje neobjašnjive vrućice (38-38.5 C) vrlo često je zabilježeno kao klinički nastup te u nekim slučajevima može voditi do pogrešne dijagnoze meningitisa ili encefalitisa. Ono što zapravo ovi simptomi ukazuju je prisutnost encefalopatije gdje je subakutna faza popraćena zastojem u psihomotoričkom razvoju i/ili gubitkom prethodno stečenih vještina te znakovima neurološkog pogoršanja i usporavanjem rasta glave. Nakon ove prve faze, koja obično traje nekoliko mjeseci, klinička se slika stabilizira te prema mnogim autorima daljnja progresija bolesti nije zamijećena.

Iako je opisana klinička slika česti i tipični obrazac nastupa bolesti, AGS se može manifestirati i u neonatalnom periodu. U ovim slučajevima, slika neonatalnog neurološkog pogoršanja, mikrocefalije i kalifikacija, te hepatosplenomegalije sa povišenim transaminazama, trombocitopenije i anemije, postaje još teže za razlikovati od kongenitalne virusne infekcije.

Također postoje izvješća o slučajevima sa atipičnim vremenskim nastupom (u dobi između jedne i dvije godine), gdje se bolest pojavljuje nakon mjeseci normalnog psihomotoričkog razvoja (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

2.2. Neurološki simptomi

Progresivna manifestacija neuroloških znakova tipičnih za AGS je obilježje početne faze. Pacijenti se najčešće suočavaju sa slabom kontrolom glave, tetraplegijom, hipotonijom trupa, piramidalnim i ekstrapiramidalnim znakovima od kojih posebice postojanošću arhaičnih refleksa i distoničkim pokretima. U prvoj godini života obično dolazi i do pojave mikrocefalije (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod). Sluh je gotovo uvijek normalan, dok funkcije vida variraju od normalnog do kortikalne sljepoće (Crow, 2014;

vlastiti prijevod). Nistagmus, abnormalni pokreti oka te slabe vizualne mogućnosti često su pridruženi. Određeni broj djece pokazuje „startle“ reakciju na iznenadnu buku, ali i blaže podražaje pa tako razlikovanje od epilepsije može biti otežano (Crow, 2014; vlastiti prijevod). U većini ispitivanih slučajeva elektroencefalografični zapisi isključili su epileptično porijeklo ovog fenomena, dok u ostalima nepostojanje epileptične prirode nije u potpunosti isključeno, što može objasniti razlike u učestalosti pojave epilepsije kod AGS-a. Velika većina pokazuje teško motoričko i kognitivno oštećenje. Govor je u većini slučajeva odsutan, iako neki pacijenti pokazuju određeni stupanj razumijevanja i svjesnosti okoline (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod). Rice et al. (2007) izvješćuju o šest slučajeva koji imaju donekle očuvanu intelektualnu funkciju, dobro razumijevanje te određen stupanj govora.

2.3. Ostali znakovi

Znakovi od strane ostalih organskih sustava vrlo su česti kod AGS-a. Najčešće pogođen organ je koža pa se tako ovi znakovi manifestiraju u obliku kožnih lezija nalik ozeblinama, karakteriziranih područjima upale i nekroze (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod). Ova pojava zabilježena je u 40% pacijenata (Rice et al., 2007; vlastiti prijevod), a najčešće se nalaze u području prstiju na rukama i nogama te ušima. Iako mogu biti prisutne tokom cijele godine, ove lezije najčešće se javljaju zimi.

Slika 1. Primjeri lezija nalik ozeblinama u pacijenata s AGS-om



3. GENETIKA

Još od prvog kliničkog opisa bolesti sumnjalo se da je AGS genetske etiologije (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod). S prepoznavanjem prvog mjesta lokusa na kromosomu 3, ustanovljen je autosomno recesivni način prijenosa (Crow, Jackson, Roberts et al., 2000; vlastiti prijevod). Ubrzo je postalo jasno da je AGS genetski heterogen, odnosno da mutacije na različitim genima dovode do nastanka fenotipa tipičnog za sindrom. U 2006. godini ustanovljeno je drugo mjesto žarišta na kromosomu 13 (Ali, , Highet, Lacombe et al., 2006; vlastiti prijevod). Dosada su poznata šest gena čija mutacija može izazvati pojavu AGS-a. Prva četiri od njih šest koji su prepoznati, nalaze se na kromosomima 3, 13, 11 i 19 te su redom poznati kao AGS1 (TREX1), AGS2 (RNASEH2B), AGS3 (RNASEH2C) i AGS4 (RNASEH2A) gen (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod), međutim kasnije su otkrivena još dva gena (SAMHD1 i ADAR) koji uzrokuju pojavu AGS-a. Mutacije u ovih šest gena pronađene su u otprilike 90% pacijenata kod kojih je potvrđena dijagnoza AGS-a, što znači da postoji još najmanje jedan gen koji je odgovaran za sindrom u preostalih 10% slučajeva. Najčešća je mutacija na AGS2 genu (38%), slijedi mutacija na AGS1 genu (22%) koja u najvećem broju zahvaća populaciju sjeverne Europe. Mutacija na AGS3 genu javlja se u 14% slučajeva i najčešće su zabilježeni kod obitelji iz Pakistana. Slijede SAMHD1 u 12.5% slučajeva te ADAR u 7.5%. Vrlo rijetko mutacije se pojave na AGS4 genu, u 6% pacijenata.

Iako mutacije na različitim genima mogu izazvati gotovo isti fenotip, postoji određena genotip-fenotip korelacija. Primjerice, mutacija AGS1, AGS3 i AGS4 gena povezane su s pojavom bolesti u neonatalnom periodu, višom smrtnosti u djetinjstvu te težom kliničkom slikom, dok su i dalje teška klinička slika ali s dužim očekivanim trajanjem života te pojava bolesti nakon rođenja povezani s mutacijom na AGS2 genu (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

4. DIJAGNOZA

Dijagnoza AGS-a putem genetskog probira je potvrđena u otprilike 90% slučajeva, međutim u preostalih 10% genetske informacije nisu dostatne za konačnu dijagnozu. Prema tome, neophodno je koristiti kliničke i neuroradiološke kriterije kako bi se uspostavila dijagnoza AGS-a. Određeni metodološki aspekti mogu pridonijeti zakašnjoj dijagnozi. Primjerice, interferon alfa u cerebrospinalnoj tekućini je značajan kriterij za dijagnozu, međutim može se izmjeriti samo u nekim centrima. Isto tako cerebralne kalcifikacije nisu vidljive na MRI-u, iako se on rutinski koristi u postupku dijagnoze. Prema tome, važno je provesti CT snimanje kod svih slučajeva neobjašnjive rane leukoencefalopatije (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

4.1. Osnovni kriteriji

Osnovni kriteriji za dijagnozu AGS-a su:

- Rana pojava encefalopatije sa psihomotoričkim zastojem, spastičnost, ekstrapiramidalni znakovi i mikrocefalija koja se pojavljuje nešto kasnije u prvoj godini života
- Kalcifikacije, napose vidljive na razini bazalnih ganglija, ali i sa proširenjem u periventrikularnu bijelu tvar
- Abnormalnosti bijele moždane tvari
- Cerebralna atrofija
- Kronična limfocitoza (>5 stanica/mm³) na ispitivanju cerebrospinalne tekućine
- Povišeni interferon alfa u cerebrospinalnoj tekućini
- Prvi znakovi bolesti koji uključuju razdražljivost, poteškoće sa hranjenjem i spavanjem, neobjašnjive vrućice i kožne lezije
- Genetski probir na mutaciju gena koji izazivaju pojavu AGS-a

4.1.1.Cerebralne kalcifikacije

Zajedno sa kliničkom slikom koja sugerira AGS, cerebralne kalcifikacije su veoma važan znak. S obzirom da ih je na MRI-u teško identificirati, trebaju se pažljivo promotriti prilikom CT pretraga u svim slučajevima neobjašnjive leukoencefalopatije (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

Ove kalcifikacije u pravilu se nalaze u području bazalnih ganglija te je sljedeće poznato (Crow, 2014; vlastiti prijevod):

- Kalcifikacije najčešće uključuju globus pallidus, putamen, caudate nucleus, talamus i dentate nucleus
- U 50-70% slučajeva dolazi do proširenja u bijelu tvar, posebice periventrikularna područja
- Pjegavog su izgleda, ali mogu biti i bujnijeg oblika, podsjećajući na kamen
- Kalcifikacije identificirane prilikom dijagnostičkog postupka sklone su ostati stabilne, iako je moguća progresija

Važno je reći kako broj, veličina i oblik kalcifikacija ne određuje ozbiljnost neurološke slike. Isto tako, kalcifikacije nisu nužno prisutne na početku bolesti, već se mogu pojaviti postepeno, što će reći kako njihovo izostajanje ne bi smjelo voditi odbacivanju dijagnoze AGS-a (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

4.1.2. Abnormalnosti bijele moždane tvari

Još jedna važna značajka ovog sindroma, o kojoj je izvješteno u najranijim opisima AGS-a, su abnormalnosti bijele tvari prisutne u 75-100% slučajeva. Pokazujući jasan uzorak leukodistrofije, kalcifikacije prevladavaju u periventrikularnoj bijeloj tvari, te mogu biti istaknute u frontalnoj i temporalnoj regiji pokazujući cistične degeneracije. Iako su neuroradiološka praćenja pacijenata dostupna samo u malom broju slučajeva, čini se kako leukodistorfija ostaje stabilna (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

4.1.3. Cerebralna atrofija

Cerebralna atrofija značajka je zajednička mnogim bolestima. Atrofija bilo kojeg tkiva podrazumijeva gubitak stanica pa se tako u moždanom tkivu ona odnosi na gubitak neurona i veza među njima. U istraživanju Uggetti et al. (2009; vlastiti prijevod), na uzorku od 36 pacijenata, pokazalo se kako je barem neki stupanj cerebralne atrofije prisutan u 31 pacijentu (86,1%). U 16 pacijenata (44,4%) atrofija se pokazala teškom, 25% (9/36) pokazalo je umjerenu atrofiju, dok je 16,7% (6/36) pokazalo blagu cerebralnu atrofiju. Cerebralna atrofija vidljiva je prvenstveno u periventrikularnoj zoni i u proširenju moždanih brazda (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod). Sklona je ostati stabilna ili napredovati (Lanzi et al., 2005; vlastiti prijevod), no postoji zabilježen slučaj značajnog smanjenja atrofije (Polizzi et al., 2001; vlastiti prijevod).

4.1.4. Mikrocefalija

Mikrocefalija ili popularno zvano „mala glava“ je neurološko stanje gdje je opseg glave manji od normalnog u odnosu na djecu iste dobi i spola. Mikrocefalija može biti prisutna na rođenju, odnosno kongenitalna. Ukoliko se dijete rodi s normalnim opsegom glave, ali u prvih nekoliko godina života dođe do pojave mikrocefalije, tada govorimo o stečenoj, odnosno postanatalnoj pojavi mikrocefalije.

Najčešća obilježja mikrocefalije su:

- Izgled glave djeteta je veoma mali
- Veoma jak plač
- Slabo hranjenje
- Napadaji
- Spastičnost
- Kašnjenje u razvoju
- Intelektualna invalidnost

Postnatalna mikrocefalija je jedno od obilježja AGS-a gdje djeca na rođenju pokazuju normalan opseg glave, međutim postoje slučajevi kongenitalne mikrocefalije (Goutieres et al., 1998: vlastiti prijevod), što samo ukazuje na širok fenotip ovog sindroma.

4.2. Prenatalna dijagnostika

S obzirom da je AGS autosomno recesivna bolest, gdje su oba roditelja nositelji, rizik da će dijete biti AGS pozitivno je 25% sa svakom trudnoćom. Prenatalna dijagnostika moguća je samo u obiteljima koje već imaju dijete s dijagnosticiranim AGS-om, odnosno identificiranim genom koji je izazvao bolest. Ukoliko je mutacija djeteta pogođenog AGS-om poznata tada se DNK fetalnih stanica na istu mutaciju može ispitati amniocentezom (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

5. LIJEČENJE

Ciljano liječenje AGS-a još uvijek ne postoji već se ono provodi simptomatski, odnosno usmjereno je na kliničke manifestacije: upotreba anti-epileptičkih lijekova za kontrolu epilepsije, respiratorna fizioterapija za tretiranje infekcija pluća, praćenje prehrane kako bi se osigurao dovoljan unos kalorija, sprečavanje komplikacija i posturalnih abnormalnosti. Vrlo je važno pratiti simptome pacijenata koji se mogu liječiti, primjerice glaukom i endokrini problemi. U liječenju kožnih lezija, vazodilatatori i imunosupresivi nisu se pokazali kao učinkovi, već se tretiranje ovih simptoma svodi na zaštitu osjetljivih dijelova od hladnoće te sprečavanje komplikacija. S obzirom na učešće aktivacije imunološkog sustava kao patogenetskog mehanizma ove bolesti, predložena je visoka doza kortikosteroidne terapije koja bi mogla promijeniti smjer bolesti, međutim pokušaji nisu pokazali značajne rezultate (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod).

Najčešći neuromuskularni problemi s kojima se pacijenti susreću su hipotonija trupa, distonija te spasticitet (Crow, 2014; vlastiti prijevod). Tretiranje potonjih problema kineziterapijskim postupcima, kod pacijenata s AGS-om gotovo da se i ne spominje. Međutim kako je već spomenuto da je liječenje simptomatsko, u nastavku teksta ukratko će biti opisani neuromuskularni problemi i prijedlog za njihovo tretiranje kineziterapijskim postupcima.

5.1. Mogućnosti kineziterapijskih postupaka

5.1.1. Spasticitet

Spasticitet se definira kao o brzini ovisan otpor mišića na istezanje ili kao neprikladna, nehotična aktivnost mišića povezana sa paralizom gornjeg motoričkog neurona (Shamsoddini et al., 2014; vlastiti prijevod). Spasticitet se može razlikovati ovisno o djetetovoj posturi, stanju pripravnosti ili aktivnosti. Emocionalna stanja, anksioznost i bol mogu povećati spasticitet (Sanger et al., 2003; vlastiti prijevod). Spasticitet može rezultirati problemima u dnevnim životnim aktivnostima kao što su hod, hranjenje, oblačenje, održavanje higijene i slično. Međutim, s vremenom spasticitet može izazvati probleme poput mišićne boli ili spazma, smanjenu sposobnost hoda i stajanja, distonički položaj mišića, deformacije kosti, kontrakture koje se javljaju zbog gubitka pokreta zglobova uslijed strukturalnih promjena u mišićima, ligamentima i tetivama koje okružuju zglob. Skraćenje i krutost mekih tkiva čine zglob otpornim na istezanje te sprječavaju normalan pokret (Shamsoddini et al., 2014; vlastiti prijevod).

Dijagnoza spasticiteta zahtijeva potpuni fizički pregled koji treba usmjeriti na motoričku jakost, mišićni tonus, aktivni i pasivni opseg pokreta zglobova, osjetljivost, prisutnost deformacija gornjih i donjih udova. Jedan od najvažnijih testova u rehabilitaciji za fizički pregled spasticiteta je Ashworth skala (Tablica 1.) Pacijent se nalazi u opuštenoj poziciji supinacije dok se mišić procjenjuje rangiranjem otpora na pasivni opseg pokret za svaki pojedini zglob. Skala se kreće od 0 do 4, nudeći 5 opcija (Shamsoddini et al., 2014; vlastiti prijevod).

Tablica 1. Ashworth skala mišićnog tonusa

Stupanj	Opis
0	Nema povećanju u tonusu
1	Neznatno povećanje tonusa,
2	Značajnije povećanje tonusa, ali ekstremitet se lako pomiče punim opsegom pokreta
3	Znatno povećanje tonusa, pasivni pokret otežan, opseg pokreta smanjen
4	Krutost ekstremiteta u fleksiji i ekstenziji

Neki od kineziterapijskih postupaka u tretiranju spasticiteta su vježbe istezanja. Važnost istezanja kako bi se očuvao što veći opseg pokreta i spriječile kontrakture nikako ne smije biti zanemaren (Tilton, 2009; vlastiti prijevod). Učinak istezanja može trajati od 30 minuta do dva sata (Shamsoddini et al., 2014; vlastiti prijevod). Smatra se kako je minimalno trajanje učinkovitog istezanja 30 sekundi, ali isto tako ideja je da što je istezanje veće to je učinkovitije. Vježbe istezanja mogu se provoditi i uz korištenje ortopedskih pomagala, a prvenstveno se izvode manualno (Moraru, Onose, 2014; vlastiti prijevod).

5.1.2. Distonija

Distonija se definira kao poremećaj pokreta u kojem nevoljne ravnomjerne ili isprekidane kontrakcije uzrokuju uvijanje i ponavljajuće pokrete, abnormalne posture, ili oboje (Sanger et al., 2003; vlastiti prijevod). Mnogi oblici distonije utječu na posturu, pokretljivost, ravnotežu i sposobnost ispunjavanja svakodnevnih zadataka što uvelike umanjuje kvalitetu života Distonijom mogu biti zahvaćeni različiti dijelovi tijela te je zbog same dijagnoze i terapije važno poznavati njezinu klasifikaciju (Albanese et al., 2013; vlastiti prijevod).

Tablica 2. Klasifikacija distonije prema zahvaćenom dijelu tijela

Žarišna distonija	Samo pojedini dio tijela je zahvaćen. Neki od primjera su oromandibularna distonija, cervikalna distonija, blefarospazam
Segmentalna distonija	Dva ili više susjednih dijelova tijela su zahvaćeni. Tipični primjeri su kranijalna i bi-brahijalna distonija
Multižarišna distonija	Dva nepovezana dijela tijela ili više (susjednih ili ne) su uključeni odnosno zahvaćeni
Generalizirana distonija	Trup i najmanje 2 dijela tijela su zahvaćeni
Hemidistonija	Više dijelova tijela koja su zahvaćena s jedne strane tijela

Slično kao i kod spasticiteta, osnovu kineziterapijskih postupaka predstavljaju vježbe istezanja distoničkih mišića te tehnike pasivne mobilizacije (Queiroz et al, 2012; van den Dool et al., 2013; vlastiti prijevod). Dakle cilj je povećati opseg pokreta upravo pomoću vježbi istezanja i mobilizacije zglobova, spriječiti ili smanjiti moguće deformacije pomoću pravilnog pozicioniranja, tretirati bolove koristeći toplinu i masaže, povećati snagu i izdržljivost, ukoliko je moguće, hodanjem, samostalnim guranjem kolica, plivanjem.

5.1.3.Vježbe pasivnog istezanja

Prema Kovač (2004) primarni cilj pasivnog istezanja je poboljšanje ili odražavanje fleksibilnosti, elastičnosti mišića. Kako bi se osiguralo sigurno i pravilno provođenje vježbi potrebno je pridržavati se nekoliko uvjeta: pravilan početni položaj vježbača, pravilan položaj i aktivnost pomoćnika (kineziterapeuta), pravilan pokret. Vježbanje se treba provoditi na tvrdoj podlozi, kao što je primjerice prostirka na podu, a osoba koja vježba treba biti u ugodnom položaju. Trajanje istezanja nije ograničeno, što duže to je bolje, međutim položaj bi bilo dobro zadržati 20 sekundi do minute. Svako istezanje treba ponoviti 2-5 puta, ovisno o duljini istezanja. Istezanje se provodi do točke otpora ili umjerene nelagode bolesnika.

U nastavku su prikazane vježbe istezanje donjih (kukovi, koljena, gležnjevi i stopala) i gornjih (lakat, podlaktica, ručni zglob) udova¹.

Donji udovi

Istezanje fleksora kuka

1. Pacijent leži na trbuhu

- Na strani istezanja kuka, pomoćnik jednom rukom pritišće stražnjicu, a drugu podvlači pod bedro, iznad visine koljena
- Istezati mišiće prednje strane bedra, podižući natkoljenicu prema gore

2. Pacijent leži bočno

- Gornja noga je savijena u koljenu, a donja može biti savijena ili ispružena
- Pomoćnik se nalazi iza pacijenta, jednom rukom učvršćuje zdjelicu, tako da je postavlja na vrh bedrene kosti
- Drugu ruku pomoćnik postavlja s unutarnje strane noge, ispod ili iznad koljena
- Pacijent povlači nogu prema pomoćniku i na taj način istežu se fleksori kuka

¹ Preuzeto iz: Kovač I. (2004). *Rehabilitacija i fizikalna terapija kod bolesnika s neuromuskularnim bolestima*. EDOK-Samobor.

Istezanje koljenog zgloba

1. način

- Pacijent leži na leđima opruženih nogu
- Pomoćnik kleči između nogu pacijenta
- Jedna noga postavlja se na rame pomoćnika, te on polaže ruku na koljeno kako bi zadržao ispruženi položaj noge
- Pripaziti da se ne izazove nelagoda pacijenta pretjeranim istezanjem

2. način

- Pacijent leži na leđima opruženih nogu
- Pomoćnik jednom rukom fiksira koljeno, a drugom obuhvaća stopalo tako da dlan postavlja ispod pete
- Istezanje se izvodi na način da jedna ruka učvršćuje koljeno dok druga povlači potkoljenicu u suprotnom smjeru

Istezanje Ahilove tetive

1. način

- Pacijent leži s opruženim nogama
- Pomoćnik jednom rukom obuhvaća natkoljenicu odozgo i pritisne prema podlozi, dok drugom rukom obuhvaća stopalo s unutrašnje strane pete, i savija ga u smjeru potkoljenice
- Pripaziti da je noga ispružena ravno, bez izvrtanja prema unutra ili van

2. način

- Pacijent leži na trbuhu, noga je savijena u koljenu
- Pomoćnik jednom rukom obuhvaća gležanj, a dlan druge ruke postavlja na taban te pritišće prema dolje do krajnje dorzalne fleksije, odnosno do veće nelagode bolesnika

3. način

- Bolesnik leži na leđima, jedna noga je savijena u koljenu
- Pomoćnik se podvlači koljenima ispod natkoljenice te jednom rukom obuhvaća stražnju stranu potkoljenice dok drugom obuhvaća stopalo tako da šaku postavlja kod Ahilove tetive
- Svojom podlakticom i nagibom tijela pomoćnim vrši istežanje stopala u smjeru potkoljenice (dorzalna fleksija)

Gornji udovi

Istežanje lakta

- Pacijent leži na leđima, ruke su opružene uz tijelo s dlanovima okrenutim prema gore
- Pomoćnik jednom rukom stabilizira rame i podlakticu pacijenta, a drugom rukom prihvata zapešće
- Ruka se najprije maksimalno opruža, a zatim se savija u laktu na način da se dlan približava ramenu

Istežanje podlaktice (pronacija/supinacija)

- Pacijent se nalazi u ležećem ili sjedećem položaju sa rukom savijenom u laktu pod pravim kutem
- Pomoćnik jednom rukom stabilizira nadlakticu, a drugom prihvata zapešće te zarotira podlakticu u pronaciju
- Zadržati 30-60 sekundi i ponoviti isto za supinaciju

Istežanje ručnog zgloba

- Pacijent leži na leđima ili sjedi s rukom savijenom u laktu pod pravim kutem
- Pomoćnik jednom rukom obuhvaća podlakticu, a drugom dlan pacijenta, te vrši pokrete savijanja šake u zapešću, prema gore i prema dolje
- Položaj zadržati 30-60 sekundi

5.1.4. Vježbe jačanja

Hipotonija (smanjen mišićni tonus) kao još jedna značajka pacijenata s AGS-om, prevladava u cijelom tijelu iako je posebice izražena u predjelu trupa. U nastavku se nalaze neki primjeri vježbi jačanja².

Vježbe za snaženje mišića trupa

1. način

- Pacijent leži na leđima i pokušava se podići do sjedećeg položaja bez korištenja ruku koje treba prekriziti na prsima
- Vježbu ponoviti pet puta
- S obzirom da je vježba prilično teška, ukoliko su trbušni mišići oslabljeni biti će dovoljno podizanje glave i gornjeg dijela trupa od podloge

2. način

- Vježba se izvodi slično kao i prethodna s time da se pacijenta pridržava za ruke, a noge mu je potrebno učvrstiti kako bi mu se olakšao pokret
- Važno je da pacijent i dalje radi svojim mišićima stoga ne smije ga se vući u sjedeći položaj
- Vježba se može dodatno olakšati tako da se počinje izvoditi iz kosog položaja gdje je ispod ramena i glave položen jedan ili dva jastuka

3. način

- Vježba se izvodi na način da se pomoćnik nalazi iza pacijenta te mu svojim natkoljenicama podupire gornji dio leđa i glavu
- Prilikom izvođenja vježbe pomoćnik potpomaže pokret i rukama

² Preuzeto iz: Kovač I. (2004). *Rehabilitacija i fizikalna terapija kod bolesnika s neuromuskularnim bolestima*. EDOK-Samobor.

4. način

- Pacijent, iz položaja na leđima sa nogama savijenim u koljenom zglobu, treba privući noge prsima
- Pomoćnik mu pruža otpor u području koljena i stopala
- Ovim načinom daje se dobar poticaj za kontrakciju trbušnih mišića i mišića nogu

5. način

- U ovoj vježbi pacijent savije nogu pod kutem od devedeset stupnjeva te potiskuje koljeno na prsa dok istovremeno pruža otpor suprotnom rukom
- Položaj treba zadržati 4-5 sekundi za vrijeme kojeg treba naglasiti normalno disanje bez zadržavanja daha
- Vježba se izvodi naizmjenično jednom pa drugom nogom
- Vježba je namijenjena onim pacijentima kojima snaga mišića nije značajno opala

Vježba okretanja iz leđnog u bočni položaj za snaženje mišića trupa

- Iz položaja na leđima pacijenta guramo u položaj na boku dok on to pokušava spriječiti i tako aktivira mišićne skupine leđa i nogu

Vježbe za snaženje mišića trupa i ruku

1. način

- Pacijent leži na trbuhu s rukama uz tijelo, dlanom okrenutim prema gore
- Zadatak je da podigne ruke od podloge i zadrži nekoliko sekundi

2. način

- Pacijent leži na trbuhu s rukama uz tijelo, dlanom okrenutim prema gore
- Zadatak je da podigne ruke, ramena i glavu od podloge i zadrži položaj nekoliko sekundi

3. način

- Pacijent leži na trbuhu, a ruke se nalaze pored glave savijene u laktu, dlanom prema dolje
- Zadatak je podići gornji dio leđa i glavu od podloge, polaganim pokretom i zadržati nekoliko sekundi

Vježbe za mobilnost i snaženje mišića trupa

U sjedećem položaju mogu se uspješno aktivirati mišići trupa s time da pomoćnik usmjeravanjem pokreta postigne željeno kretanje. Na taj način trup se može kretati postranično, može se djelovati na mobilnost kralježnice u slabinskom djelu ili se pak iz nagnutog položaja prema naprijed može voditi pokret u uspravan položaj leđa. Svaki pokret treba ponoviti 5-10 puta.

1. način

- Pacijent se nalazi u sjedećem položaju, a pomoćnik postavlja ruke u području prsa i donjeg dijela leđa
- Pomoćnik pomoću svoju ruku usmjerava pacijenta da izvodi pokret postraničnog pomicanja trupa
- Amplituda pokreta ne treba biti velika, dovoljan je i mali pokret da bi se postigla aktivacija trupa

2. način

- Pacijent se nalazi u položaju pognute glave i savijenog trupa, a zadatak je da dođe do položaja gdje su mu leđa u potpuno uspravnom položaju
- Pomoćnik mu pripomaže u tom pokretu, posebice u slabinskom dijelu

3. način

- Pacijent treba izvoditi pokret u slabinskom dijelu kralježnice
- Početni položaj je opušteno sjedenje sa lagano savijenim trupom
- Uz vođenje pokreta od strane pomoćnika, zadatak je da pacijent dođe do položaja uspravnih leđa i ostane u njemu barem 5 sekundi
- Pomoćnik s određenim pritiskom na slabinski dio kralježnice može utjecati na učinkovitije provođenje ove vježbe

6. PRIMJENA TERAPIJSKOG PROGRAMA NA KONKRETNOM SLUČAJU

Kristin A. Cheney (2015, vlastiti prijevod) provela je istraživanje o utjecaju programa fizikalne terapije na slučaju dječaka od 6 godina, kojem je dijagnosticiran AGS. Svrha istraživanja bila je utvrditi učinkovitost vježbi u vodi i izvan nje, kao sredstvo poboljšanja kvalitete pacijentova života i usporavanja neizbježnog pada funkcija.

Pacijent odabran za istraživanje bio je dječak od 6 godina kojem je AGS dijagnosticiran neposredno prije istraživanja. Pacijent je prvobitno bio upućen na fizikalnu terapiju u dobi od 15 mjeseci zbog zaostatka u razvoju. U to vrijeme, prilikom pregleda primjećen je slab mišićni tonus, neobični obrasci pokreta i značajna kašnjenja u razvojnim prekretnicama. U nekoliko godina pacijent je prolazio genetička testiranja za različite bolesti, međutim s negativnim rezultatom. U ranoj 2014. godini, pomoću genetičkog testiranja, pacijentu i njegovoj sestri dijagnosticiran je AGS.

Pacijent je iziskivao maksimalnu pomoć u održavanju različitih položaja, prilikom svladavanja prostora morao je biti nošen ili guran u kolicima. Upotreba ortoze za gležanj-stopalo bila je neophodna kako bi mogao sudjelovati u potpomognutim stojećim aktivnostima. Pacijent je pokazivao prisutnost teške hipotonije trupa i ekstremiteta, također smanjenju kontrolu glave kao rezultat hipotonije, narušenu ravnotežu u sjedećem i stojećem položaju, smanjene komunikacijske vještine te spasticitet u gornjim i donjim ekstremitetima. Pacijent je bio smanjene sveukupne jakosti u sva četiri ekstremiteta i vratu te smanjenog pasivnog opsega pokreta u svim zglobovima kao rezultat spasticiteta.

Ravnoteža je uzeta kao značajno mjerilo s obzirom da je cilj pacijentovih skrbnika (bake i djeda) podrazumijevao povećanje pacijentove samostalnosti u dnevnim aktivnostima, a ravnoteža je neophodna kako bi se postigla veća samostalnost u odvijanju dnevnih aktivnosti. Kako bi se testirala pacijentova sveukupna ravnoteža, pacijent je promatran u nekoliko položaja: sjed, položaj četveronoške, visoki klek, jednonožni klek i stojeći položaj. Program terapije je planiran na dvotjednoj bazi, unutar sedam tjedana, u trajanju od 60 minuta po terapiji. Jedna terapija u tjednu planirana je u terapijskom bazenu, a druga u ambulantnoj klinici. Od četrnaest planiranih terapija pacijent je bio prisutan na njih dvanaest. Dvije terapije propuštene su uslijed praznika koje je pacijent proveo s obitelji u šestom tjednu. Terapija je bazirana na četiri glavne kategorije: neuromuskularna re-edukacija, opseg pokret, jačanje i svladavanje vlastite težine.

Terapijski postupci neuromuskularne re-edukacije uvršteni su u program s obzirom na zaostatak u razvoju i gubitak svih dotad stečenih psihomotoričkih aktivnosti. Ovi terapijski postupci uključivali su vježbe poput koračanja na platformi u bazenu i izvan njega, zauzimanje položaja na trbuhu osloncem na podlaktice kako bi se radilo na istezanju vrata/ podizanju glave, posezanje za igračkama u vodi, mijenjanje pozicije s trbuha na leđa uz asistenciju. S obzirom na smanjeni opseg pokreta, provedene su vježbe pasivnog istezanja u bazenu i na tlu, u svim ekstremitetima u kojima je predložen spastičnost. Također su provedene vježbe jačanja usmjerene na zadatak, poput udaranja nogama u bazenu, podizanje i spuštanje igračaka, istezanje u vratnom dijelu kako bi primijetio okolinu i slično. Zadnja kategorija podrazumijeva vježbe svladavanja vlastite težine gdje je pacijent postavljen u klečeći i stojeći položaj uz pomoć stalka, hodalice i platforme, a istovremeno se igrao igračkama koristeći gornje ekstremitete.

Na početku i na kraju programa provedeni su testovi i mjere koji su zatim uspoređeni. Nakon provedenog terapijskog programa pacijent je pokazao poboljšanje u održavanju ravnoteže u sjedu bez potpore (s jedne sekunde na početku programa do 5 sekundi na kraju), međutim u nekim drugim promatranim područjima zabilježen je pad (primjerice socijalne funkcije). Autorica, međutim naglašava kako osim terapijskih postupaka, na rezultate su mogli utjecati i neki drugi čimbenici. Fizikalnoj terapiji prethodile su govorna i radna terapija koje su mogle utjecati na pacijentovu energiju, pažnju i pozornost, izostanak u šestom tjednu terapije, a i pacijentova dostignuća mijenjala bi se ovisno o danu, da li su, primjerice, skrbnici bili prisutni za vrijeme cijele terapije.

Autorica u zaključku navodi kako primjena ovakvog terapijskog programa može biti učinkovita u poboljšanju ravnoteže kod djece s AGS-om, međutim ne može značajno poboljšati pacijentovu sposobnost u izvršavanju dnevnih aktivnosti.

7. ZAKLJUČAK

Aicardi-Goutières sindrom je genetska bolest s teškom kliničkom slikom. Kao neurološka bolest djeluje na mozak, imunološki sustav i kožu. Obično se javlja u prvoj godini života, najčešće u dobi od 4 mjeseca i to nakon normalne trudnoće, poroda i ranog psihomotoričkog razvoja nakon čega slijedi faza encefalopatije karakterizirana trima glavnim neuroradiološkim značajkama: cerebralne kalcifikacije, abnormalnosti bijele tvari i atrofija mozga. Prethodno opisano je tipično vrijeme nastupa bolesti, međutim prvi znakovi mogu se javiti već pri samom porodu (20% slučajeva) ili kasnije u prvoj ili drugoj godini života. Osim neuroradioloških značajki, važne kriterije u dijagnozi ove bolesti čine tipični neurološki i ekstraneurološki simptomi, povišeni interferon-alfa, mikrocefalija i tipični rani znakovi bolesti opisani u poglavlju „Pojavljivanje bolesti i prvi znakovi“. Dijagnoza Aicardi-Goutières sindroma u 90% slučajeva potvrđena je genetskim probirom na mutaciju jednog od šest gena odgovornih za pojavu sindroma (TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR). Kod Aicardi-Goutières sindroma postoji genotip-fenotip korelacija. Primjerice rani početak bolesti povezuje se s mutacijom na genima TREX1, RNASEH2A i RNASEH2C, dok je kasnije pojavljivanje bolesti viđeno u slučajevima mutacija gena RNASEH2B i SAMHD1. Čak i sami simptomi ovise o genu koji je mutiran (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; Crow, 2014; vlastiti prijevod). Ciljanog lijeka za ovu bolest nema, te s obzirom da je liječenje i tretiranje bolesti simptomatsko, a njezin fenotip širok može se reći kako ne postoji univerzalna terapija već se svakom djetetu, odnosno pacijentu treba pristupiti individualno. U ovom radu prikazane su vježbe istezanje i vježbe jačanja kao temelj kineziterapijskih postupaka s obzirom da su glavni neuromuskularni simptomi pacijenata s Aicardi-Goutières sindromom, hipotonija trupa, spasticitet i distonična postura, posebice gornjih udova (Crow, 2014). Cilj ovih vježbi je povećati opseg pokreta, spriječiti ili smanjiti kontrakture i deformacije, te održati snagu mišića. S obzirom da kod djece s Aicardi-Goutières sindromom dolazi do zastoja u psihomotoričkom razvoju i do gubitka prethodno stečenih vještina (Orcesi, La Piana i Fazzi, 2008; vlastiti prijevod), vježbe neuromuskularne re-edukacije trebale bi se naći u programu kineziterapijskih postupaka (Cheney, 2015). Cilj ovog rada bio je istražiti koje su mogućnosti kineziterapijskih postupaka u terapiji pacijenata s Aicardi-Goutières sindromom, međutim veoma je malo istraživanja u pogledu njege ovih pacijenata, posebice u području kineziterapije stoga bi buduća istraživanja trebala uključivati

longitudinalne studije o utjecaju kineziterapije u pacijenata s Aicardi-Goutières sindromom (Cheney, 2015).

8. LITERATURA

Članci u časopisu

Aicardi J, Goutières F.(1984). A progressive familial encephalopathy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neuro.*;15:49-54.

Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., DeLong R.M., Fahn S., Fung V., Hallett M., Jankovic J., Jinnah A.H., Klein C., Long A.E., Mink W.J., Teller K.J. (2013). Phenomenology and classification of Dystonia: A Consensus Update. *Movement Disorder Society. Review.*

Chahwan C., Chahwan R. (2012). Aicardi-Goutieres Syndrome: from patients to genes and beyond. *Clinical Genetics*, 81(5), 413-420.

Crow, Y.J., Jackson, A.P., Roberts, E., van Beusekom, E., Barth, P., Corry, P., Ferrie, C.D., Hamel, B.C.J., Jayatunga, R., Karbani, G., Kálmánchey, R., Kelemen, A., King, M., Kumar, R., Livingstone, Massey, R., McWilliam, R., Meager, A., Rittey, C., Stephenson J.B.P., Tolmie, J.L., Verrips, A., Voit, T., van Bokhoven, H., Brunner, H.G., Woods, C.G. (2000). Aicardi-Goutières Syndrome Displays Genetic Heterogeneity with One Locus (AGS1) on Chromosome 3p21. *The American Journal of Human Genetics*. 67 (1), 213-221.

Crow YJ, Jackson AP, Roberts E, et al.(2000). Aicardi–Goutières syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (AGS1) on chromosome 3p21. *Am J Hum Gene*. 67:213-221.

Goutières F. (2005) Aicardi–Goutières syndrome. *Brain Dev*. 27:201-206. Lanzi G, Fazzi E, D'Arrigo S, Orcesi S, Maraucci I, Uggetti C, Bertini E, Lebon P. The natural history of Aicardi-Goutieres syndrome: follow-up of 11 Italian patients. *Neurology*. 64:1621–4

Moraru E., Onose G. (2014). Data condensed synthesis regarding kinesiotherapeutic procedures used in spasticity therapy. *JMed Life*, 15;7(3): 317-321.

Orcesi, L., La Piana, R., Fazzi, E.. (2009). Aicardi–Goutières syndrome. *BRITISH MEDICAL BULLETIN*, 89 (1), 183-201. Polizzi A, Pavone P, Parano E, et al. Lack of progression of brain atrophy in Aicardi–Goutières syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:300-302.

Queiroz, M.A.R., Chien, H.F., Sekeff-Sallem F.A., Reis Barbosa, E. (2012). Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. *Functional Neurology*. 27(3): 187-192.

Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K, Robins P, Harvey S, Hollis T, O'Hara A, Herrick AL, Bowden AP, Perrino FW, Lindahl T, Barnes DE, Crow YJ. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet*. 2007a;80:811–5.

Ugetti, C., La Piana, R., Orcesi, S., Egitto, M.G., Crow, Y.J., Fazzi, E.. (2009). Aicardi-Goutières Syndrome: Neuroradiologic Findings and Follow-Up. *AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY*. 30, 1971-1976.

Ugetti C, La Piana R, Orcesi S, Egitto MG, Crow YJ, Fazzi E. (2009). Aicardi-Goutieres syndrome: neuroradiologic findings and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*. 30:1971–6.

Van den Dool, J., Visser, B., Koelman J.H., Engelbert, R., Tijessen M. (2012). Cervical dystonia: effectiveness of a standardized physical therapy program; study design and protocol of a single blind randomized controlled trial. *BMC neurology*. 13:85.

Članci u elektroničkom časopisu

Crow, Y.J. (2014). Aicardi-Goutieres Syndrome. Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA) University of Washington, Seattle; 1993-2015, 2972-0697.

Sanger T. D., Delgado M. R., Gaebler- Spira D., Hallett, M., Mink J.W. (2003). Classification and Definition of Disorders Causing Hypertonia in Childhood. PEDIATRICS Vol.11(1), e89-e97.

Doktorski radovi

Cheney, Kristian A. (2015). Implementation of a Land and Aquatic-Based Physical Therapy Program for a 6-Year-Old Male with Aicardi-Goutieres Syndrome: A Case Report. Capstone Projects. Paper 109.

Elektronički izvori

Genetics Home Reference (2010). *Aicardi-Goutieres syndrome* /on line/ S mreže skinuto 16. srpnja 2015. s adrese: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/aicardi-goutieres-syndrome>

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2015). *NINDS Microcephaly Information Page* /on line/ S mreže skinuto 21. srpnja 2015. s adrese: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/microcephaly/microcephaly.htm>

University of Rochester medical center (2015). *Microcephaly* /on line/ s mreže skinuto 21. srpnja 2015. s adrese: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02610>

Knjige

Kovač, I. (2004). Rehabilitacija i fizikalna terapija kod bolesnika s neuromuskularnim bolestima. EDOK-Samobor.