Kliničke karakteristike, dijagnostički pristup i liječenje djece s Duchenneovom mišićnom distrofijom u Dalmaciji

Plejić, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:990308

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marta Plejić

KLINIČKE KARAKTERISTIKE, DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I LIJEČENJE DJECE S DUCHENNEOVOM MIŠIĆNOM DISTROFIJOM U DALMACIJI

Diplomski rad

Akademska godina
2019./2020.

Mentor:
Doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marta Plejić

KLINIČKE KARAKTERISTIKE, DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I LIJEČENJE DJECE S DUCHENNEOVOM MIŠIĆNOM DISTROFIJOM U DALMACIJI

Diplomski rad

Akademska godina
2019./2020.

Mentor:
Doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. med.

Split, srpanj 2020.

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1 Definicija i etiologija 2
1.2 Patogeneza 3
1.3 Povijest 4
1.4 Patofiziologija 4
1.5 Epidemiologija 5
1.6 Dijagnostika 5
1.7 Klinička slika 6
1.8 Liječenje 10
1.9 Genska terapija 26
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 30
3. MATERIJALI I METODE 32
3.1 Ispitanici 33
3.2 Ustroj istraživanja 33
3.3 Opis istraživanja 33
3.4 Etička načela 33
3.5 Statistička obrada 34
4. REZULTATI 35
5. RASPRAVA 43
6. ZAKLJUČCI 49
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 51
8. SAŽETAK 55
9. SUMMARY 57
10. ŽIVOTOPIS 59

Zahvaljujem od srca svojoj dragoj mentorici doc.dr.sc. Radenki Kuzmanić Šamiji na pristupačnosti, pomoći, savjetima i svemu što je učinila za mene.

Beskrajno hvala mojim roditeljima, braći, cijeloj obitelji i pretcima bez čije ljubavi i podrške ovo ne bi bilo moguće.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama što mi svaki dan pokazuju koliko sam sretna što ih imam.

Veliko hvala ispitanicima, njihovim roditeljima i obiteljima koji su mi nesebično ustupili podatke i u svakom trenutku bili spremni pomoći.

„Nikada ne dozvoli da sretneš nekoga, tko nakon sustreta s tobom neće biti sretniji.“ (sv. Majka Terezija)

POPIS KRATICA:

ACE- angiotenzin konvertirajući enzim

ALT- alanin amniotransferaza

AST- aspartat aminotransferaza

AFO- ortoza za gležanj i stopalo (engl. *Ankle-foot orthosis*)

BMD- Beckerova mišićna distrofija

BMD- mineralna gustoća kostiju (engl. *Bone mineral density*)

BMI- indeks tjelesne mase (engl. *Body mass indeks*)

CDC- Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

CGH- komparativna hibridizacija genoma (engl. *Comparative genomic hybridization*)

CK- kreatin kinaza

CRP- C-reaktivni protein

CPAP- kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. *Continuous possitive airway pressure*)

DMD- Duchenneova muišična distrofija

EF- ejekcijska frakcija

EKG- elektrokardiogram

EMA- Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi

FVC- forsirani vitalni kapacitet

KAFO- ortoza za koljeno-gležanj i stopalo (engl. *Knee- ankle- foot orthosis*)

LDH- laktat dehidrogenaza

MEP- maksimalni ekspiracijski tlak (engl. *Maximum expiratory pressure*)

MIP- maksimalni inspiracijski tlak (engl. *Maximum inspiratory pressure*)

MLPA- metoda istovremenog umnažan ja vezanih proba (engl. *Multiplex Ligation-depend Probe Amplification*)

mPCR- višestruka lančana reakcija polimerazom (engl. *Multiplex polimerase chain reaction*)

mRNA- glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *Messenger ribonucleic acid*)

NHLBI- National Heart, Lung and Blood Institute

PCV13- konjugirano cjepivo protiv preumokoka (engl. *Pneumococcal conjugate vaccine*)

PCF- vršni protok u kašlju (engl. *Peak cough flow*)

PPSV23- pneumokokno polisahardino cjepivo (engl. *Pneumococcal polysaccharide vaccine*)

STRIDE- Strategic Targeting of Registries and International Database of Excelence

6MWD- 6-minutni test hoda (engl. 6 -*minutes walking distance*)

1. UVOD

1.1 Definicija i etiologija

Mišićne distrofije nasljedne su mišićne bolesti koje zahvaćaju sve rase i etničke skupine. Karakteristika svih mišićnih distrofija je pojava degeneracije mišićnih stanica koja dovodi do mišićne slabosti i atrofije mišića. Tipovi unutar skupine mišićnih distrofija međusobno se razlikuju prema etiologiji poremećaja, načinu nasljeđivanja, dobi početka prvih simptoma, kliničkom tijeku i brzini progresije kliničke slike . Prema skupini zahvaćenih mišića, unutar skupine mišićnih distrofija razlikuje se 7 tipova (1):

1. Emery-Dreifussova distrofija- zahvaća skapulohumeralne mišiće te distalne mišiće nogu, uz rani razvoj kontraktura
2. Duchenneova i Beckerova mišićna distrofija- zahvaća mišiće zdjelice, ramenog obruča i fleksore vrata
3. Pojasne distrofije- zahvaćaju mišiće ramenog i zdjeličnog obruča
4. Facioskapohumeralna distrofija- slabost zahvaća mišiće lica, ramena, zdjelice i skupinu peronealnih mišića
5. Okulofaringealni tip- zahvaćeni su mišići očiju i ždrijela, a kasnije se mogu javiti slabost mišića ramenog i zdjeličnog obruča
6. Distalna distrofija- zahvaćeni su mišići podlaktica, šaka, potkoljenica i stopala
7. Kongenitalna mišićna distrofija- nije jedinstvena bolest, a očituje se mišićnom slabošću prisutnom od rođenja

Vrlo je važno postavljanje točne dijagnoze, što omogućava predviđanje kliničkog tijeka, sprečavanje komplikacija karakterističnih za pojedini tip distrofije, kao i primjenu različitih terapijskih postupaka. U ovom diplomskom radu, prikazat će se kliničke karakteristike, dijagnostički postupci i liječenje Duchenneove mišićne distrofije, ujedno i najčešće mišićne distrofije koja se pojavljuje u djece.

Duchenneova mišićna distrofija (DMD) i Beckerova mišićna distrofija (BMD) ubrajaju se u distrofinopatije, skupinu mišićnih distrofija nastalih zbog mutacija u distrofinskom genu, koji se nalazi na kromosomu xp21. Mutacija u DMD genu dovodi do gubitka ekspresije proteina distrofina, subsarkolemalnog proteina koji omogućuje snagu, stabilnost i funkcionalnost miofibrila. Distrofin je transmembranskim kompleksom vezan za aktin u citosolu i tako

povezuje citoskelet i ekstracelularni matriks, omogućujući kontraktilnost mišićnog vlakna. Kompleksan je protein građen od 3685 aminokiselina, molekularne mase 427 kilodaltona. Gen koji kodira distrofin jedan je od najvećih gena ljudskog organizma. Sastoji se od 86 egzona, sadrži više od 2,5 milijuna parova baza te zauzima oko 1% cijelog x-kromosoma (2).

1.1.2 Patogeneza

Duchenneova i Beckerova mišićna distrofija nasljeđuju se X-vezano recesivno, obolijevaju muška djeca, dok su žene prenositeljice. Kao i kod drugih x-vezanih recesivnih svojstava, vjerojatnost prijenosa na potomke iznosi 50%, a kliničko očitovanje ovisi o spolu djeteta. Važno je napomenuti kako je trećina dječaka s DMD rođena od majki koje nemaju mutaciju u X-kromosomu, tj. bolest je nastala kao posljedica „de novo“ nastale mutacije (3). Mutacije DMD gena koje uzrokuju fenotipski izražaj bolesti brojne su i izrazito varijabilne. Uključuju delecije cijelog gena, delecije ili duplikacije jednog ili više egzona te delecije, insercije ili izmjene jednog nukleotida. Delecije jednoga ili više egzona gena DMD predstavljaju 60-70% mutacija kod Duchenneove mišićne distrofije, a 80-90% mutacija kod Beckerove mišićne distrofije. Točkaste mutacije čine 25-35% mutacija kod Duchenneove i 10-20% mutacija kod Beckerove mišićne distrofije. Najmanje su zastupljene duplikacije, s učestalošću 5-10% kod Duchenneove i Beckerove mišićne distrofije. Što se tiče tipa mutacija i njihovog utjecaja na sintezu distrofina, u više od 90% bolesnika nedostatak distrofina posljedica je (engl.) „out of frame“ mutacija koje uzrokuju pomak okvira čitanja. Tu se ubrajaju delecije, duplikacije i točkaste mutacije. Takve mutacije uzrokuju prekid transkripcije informacijske RNA, što rezultira potpunim nedostatkom distrofina ili stvaranjem vrlo male količine abnormalnog distrofina. Ukoliko dođe do (engl.) „in frame“ mutacija, koje ne uzrokuju pomak okvira čitanja, dolazi do kvantitativne i kvalitativne promjene distrofina, a klinička slika je blaža. Navedena genotipsko/fenotipska korelacija točna je u 90% slučajeva. Kod Beckerove mišićne distrofije s puno blažom kliničkom slikom od Duchenneove, ponekad se nađu delecije koje zahvaćaju i do 50% gena. Nasuprot tome, delecija pojedinog egzona, u slučaju delecije egzona 44, dovodi do teške kliničke slike DMD. Iz toga se može pretpostaviti da centralne i distalne domene u distrofinskom genu nemaju esencijalnu ulogu te da delecije na tim lokacijama dovode do blažih kliničkih slika. Kod bolesnika s takvim kliničkim tijekom, utvrđene su „in frame“ mutacije u egzonima 32-44, 48-51 ili 48-53. Gen za distrofin kodira

veći broj izoformi proteina distrofina. Tri su izoforme pune dužine, a eksprimiraju se u mišiću, mozgu i Purknjeovim stanicama. Osim njih, postoje i kraće izoforme distrofinskog proteina, koje imaju različite početne egzone i promotorsku regiju. Prema duljini razlikuju se: Dp 260 (u mozgu, retini i srcu), Dp 140 (u bubrezima i mozgu), Dp 116 (u mozgu i perifrnim živcima, Dp 71 (u glija stanicama) i Dp 40. Lokalizacija i veličina delecije u distrofinskom genu utječe na prisutnost različitih izoformi distrofinskog proteina, što se očituje fenotipski i kliničkom slikom (2).

1.1.3 Povijest

Engleski liječnik Edward Meyron detaljno je opisao Duchenneovu mišićnu distrofiju 1851.godine. Uočio je da je mišićna slabost posljedica same mišićne bolesti, a ne središnjeg živčanog sustava te da se bolest javlja u muške djece. Francuski neurolog po kojem je bolest i dobila ime, Guillaume-Benjamin Duchenne, opisao je klinički slučaj dječaka s ovom bolešću te prvi proveo biopsiju mišića za histološku analizu. U histološkom nalazu uočio je znakove nakupljanja masnog i vezivnog tkiva koje je povezao s kliničkom slikom bolesnika (2,3).

1.1.4 Patofiziologija

Još nije sasvim poznat mehanizam kako mutacije u genima koji kodiraju mišićne proteine mogu dovesti do disfunkcije mišićne stanice. Otprije spomenuto, distrofin je membranski protein pa se pretpostavlja da njegov nedostatak dovodi do propadanja membrane. U procesu propadanja stanične membrane, dolazi i do gubitka određenih mišićnih enzima što uzrokuje mišićnu slabost. Smatra se kako na disfunkciju mišićne stanice može utjecati i poremećena aktivnost kalcijevih kanala, što dovodi do prekomjernog i nekontroliranog ulaska kalcijevih iona u stanicu. Time dolazi do slijeda reakcija koje dovode do oštećenja mitohondrija, što rezultira fibrozom i nekrozom stanice. Od dodatnih poremećaja, spominje se i poremećaj glikolize i oksidacijskih reakcija, kao i funkcija voltažno reguliranih kanala; dolazi do neravnoteže između pro i anti apoptotičkih signalnih puteva koje dodatno razaraju mišićnu stanicu (4).

1.5 Epidemiologija

Duchenneova mišićna distrofija najčešća je distrofinopatija, s učestalošću od 1 na 3500 živorođene muške djece. Za razliku od nje, Beckerova mišićna distrofija javlja se znatno rjeđe, otprilike 1 na 30 000 živorođene muške djece. Prema epidemiološkim podacima, učestalost pojavljivanja otprilike je jednaka u svim zemljama svijeta (5).

1.6 Dijagnostika

Postavljanje pravodobne i točne dijagnoze važan je čimbenik skrbi bolesnika s DMD i BMD. Metode dijagnosticiranja DMD i BMD nisu se znatnije mijenjale od 2010. godine. Dijagnoza se najčešće postavlja u ranom djetinjstvu pojavom specifičnih znakova, kao što su mišićna slabost, nespretnost, hod na prstima, otežan hod uz stepenice, pozitivan Gowersov znak. Prilikom pojave navedenih simptoma, bolesnika se prvo upućuje specijalistu neuropedijatru koji postavlja sumnju na mišićnu distrofiju (6). Najznačajniji probirni test za distrofinopatije je određivanje razine serumske kreatin kinaze (CK). U citosolu, molekula CK je dimer koji se sastoji od monomera: monomer B (od engl. brain) i monomera M (od engl. muscle), a oni tvore tri citosolna tkivno specifična izoenzima CK-BB, CK-MB, CK-MM. Izoenzim CK-MM karakterističan je za poprečno-prugaste mišiće, izoenzim CK-MB nalazi se u miokardu, dok se izoenzim CK-BB nalazi u mozgu i drugim tkivima. Katalitička aktivnost CK određuje se u internacionalnim jedinicama (IU). Kod zdrave osobe, izmjerenu vrijednost serumske kreatin kinaze uglavnom čini izoenzim CK-MM koji čini otprilike 97% ukupne aktivnosti enzima u poprečno-prugastoj muskulaturi. Vrijednosti CK povišene su već od ranih faza bolesti od 10 000 do 30 000 IU/L. Vrijednosti sermuske kreatin kinaze variraju ovisno o dobi, tjelesnoj aktivnosti i gubitku mišićne mase uzrokovane bolešću. Lažno povišene vrijednosti CK mogu se naći kod izrazite tjelesne aktivnosti, pogotovo kod ekscentričke mišićne kontrakcije, jačih udaraca, nakon primjene intramuskularne injekcije, kiruških zahvata, biopsije mišića i elektromiografije (EMG) (2). Kod nejasnih situacija, preporuka je ponoviti vrijednost serumskih kinaza oko tri tjedna nakon inicijalne pretrage u strogo kontroliranim predanalitičkim uvjetima, što podrazumijeva najmanje 72 sata odmora prije uzimanja novog uzorka. Blago povišene ili uredne vrijednosti serumske kreatin kinaze dovoljan su uvjet za isključivanje bolesti. U laboratorijskim nalazima nalaze se i se povišene

vrijednosti alanin amninotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), laktat dehidrogenaze (LDH) što ponekad dovodi do pogrešnog fokusa na jetrene bolesti i odgode prave dijagnoze. Povišene razine navedenih enzima nalaze se u serumu radi gubitka unutarstaničnih mišićnih proteina (2). Laboratorijska dijagnostička obrada uključuje još i osnovnu metaboličku obradu (određivanje vrijednosti amonijaka, laktata, karnitina, mioglobina u serumu i urinu). Za postavljanje dijagnoze DMD i BMD potrebno je obavezno provesti genetičko testiranje da se utvrdi točan tip i lokacija mutacije, što utječe i na mogućnost liječenja specifičnim lijekovima kod određenih tipova mutacija. Budući da otprilike 70% bolesnika s DMD ima deleciju ili duplikaciju jednog ili više egzona u genu za distrofin, najčešće se prvo provodi test za utvrđivanje delecija ili duplikacija. Citogenetički testovi koji se koriste su: metoda istovremenog umnažanja vezanih proba (engl. Multiplex ligation - dependent probe amplification-MLPA) ili komparativna hibridizacija genoma (engl. Comparative genomic hybridization) na matrici (engl. array CGH) te višestruka lančana reakcija polimerazom (engl. Multiplex polimerase chain reaction -mPCR) koja je ograničena je jer se tim testom mogu identificirati jedino delecije. Ukoliko nisu nađene delecije ili duplikacije, primjenjuje se metoda sekvencioniranja distrofinskog gena. Pomoću metode sekvencioniranja gena omogućeno je otkrivanje točkastih mutacija (engl. nonsense ili missense), sitnih delecija i sitnih duplikacija ili insercija. Ukoliko se genetičkim testovima ne potvrdi klinička dijagnoza DMD ili BMD, provodi se biopsija mišića. U bioptatu mišića imunohistokemijskim metodama određuje se prisutnost distrofina, a pomoću (engl.) „western blot“ testa mjeri se količina i veličina distrofina. Pomoću tih metoda moguće je razlikovati Duchenneovu od Beckerove mišićne distrofije jer je kod Duchenneove mišićne distrofije nedostatak distrofina potpun ili gotovo potpun, dok je kod Beckerove mišićne distrofije prisutan distrofin skraćene duljine. Mišićna biopsija može potvrditi dijagnozu, ali ne i mogućnosti liječenja jer ne daje informaciju o tipu i lokaciji same mutacije (6).

1.7 Klinička slika

Klinički simptomi Duchenneove mišićne distrofije primjećuju se oko 3. godine života, najčešće u razdoblju između 3. i 5. godine. Međutim, uzimanjem detaljnije anamneze, često se uoči da je motorički razvoj i prije bio usporeniji. Samostalni hod javlja se kasnije, otprilike oko 15. mjeseca života, a popraćen je čestim padovima, nespretnošću i nesigurnošću prilikom hoda.

U dobi između 3. i 4. godine počinju se uočavati prave poteškoće pri hodu, a najznačajnija je mišićna slabost, koja ima progresivni karakter. Djeca se počinju žaliti na umor i teže prate svoje vršnjake prilikom tjelesne aktivnosti u igri. Simptomi su uočljiviji prilikom trčanja, skakanja ili hoda uz stepenice, pri čemu svaka od aktivnosti izaziva dodatni napor. Dijete se brzo umara, često nakon kratke igre mora sjesti, što se nekad nažalost pogrešno protumači kao lijenost i doprinosi odgodi dijagnoze. Tipičan dijagnostički znak za DMD je pozitivan Gowersov znak (6). Označava karakterističan manevar otežanog ustajanja iz čučnja pri kojemu se dijete prvo oslanja o podlogu, zatim o vlastite potkoljenice i natkoljenice da bi se uspravilo tzv. „penjanje uz vlastito tijelo " (Slika 1). Karakterističan znak je i pseudohipertrofija potkoljenica. Označava povećanje njihovog opsega, što naizgled podsjeća na povećanu mišićnu masu, a zapravo zbog propadanja mišića dolazi do taloženja masnog i vezivnog tkiva. Mišići su na dodir tvrdi i neelastični. Gegav hod javlja se zbog slabosti ekstenzora kuka. Progresijom simptoma, dolazi do izražaja lumbalna lordoza, a da bi se postigla ravnoteža, rameni obruč zabacuje se prema straga. Uz lordozu, karakteristična je slabost mišića koja je najizraženija u proksimalnim mišićima nogu. Patelarni refleks gubi se već pri prvim kliničkim simptomima, dok je refleks Ahilove tetive dugo održan. S vremenom, postupno se javlja kontraktura Ahilove tetive koja dovodi do ekvinovarusa i karakterističnog hoda na prstima, tj bolesnik se pri hodu oslanja na prednji dio stopala. U prosjeku, mišići svake godine gube otprilike 2% svoje snage (2). Nepokretnost se kod neliječenih bolenika javlja otprilike krajem prvog desetljeća života, dok se kod bolesnika liječenih kortikosteroidima javlja dvije do tri godine kasnije. Napredovanje bolesti uz neodgovarajuću fizikalnu terapiju može dovesti do smanjene rastegljivosti mišića i kontraktura zglobova. To se događa zbog nemogućnosti pomicanja zgloba u svom punom opsegu, zadržavanja zgloba kroz dulje vrijeme u istom položaju, smanjene mišićne pokretljivosti oko zgloba i fibrotičnih promjena koje se počinju javljati u zglobu (6,7).

Što se tiče ostalih organskih sustava, respiratorne poteškoće glavni su uzrok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika s DMD. Respiratorna se funkcija postupno pogoršava zbog slabljenja respiratornih mišića, interkostalnih i dijafragme. Međutim, zbog prirođene velike rezerve respiratornih mišića, inicijalni respiracijski simptomi često znaju biti minimalni. Zbog slabosti mišića, pogođene su sve respiratorne funkcije- izmjena plinova, aktivnost mukocilijarnog aparata i kontrola disanja tijekom budnosti i sna. Smanjena ventilacija pluća pogoduje nakupljanju sekreta u bronhima i povećava sklonost infekcijama. Veliki rizik nastanka infekcija pojavljuje se i zbog slabljenja i neučinkovitosti mehanizma kašlja. Neučinkovitost kašlja rezultat je slabosti respiratorne muskulature i muskulature gornjeg

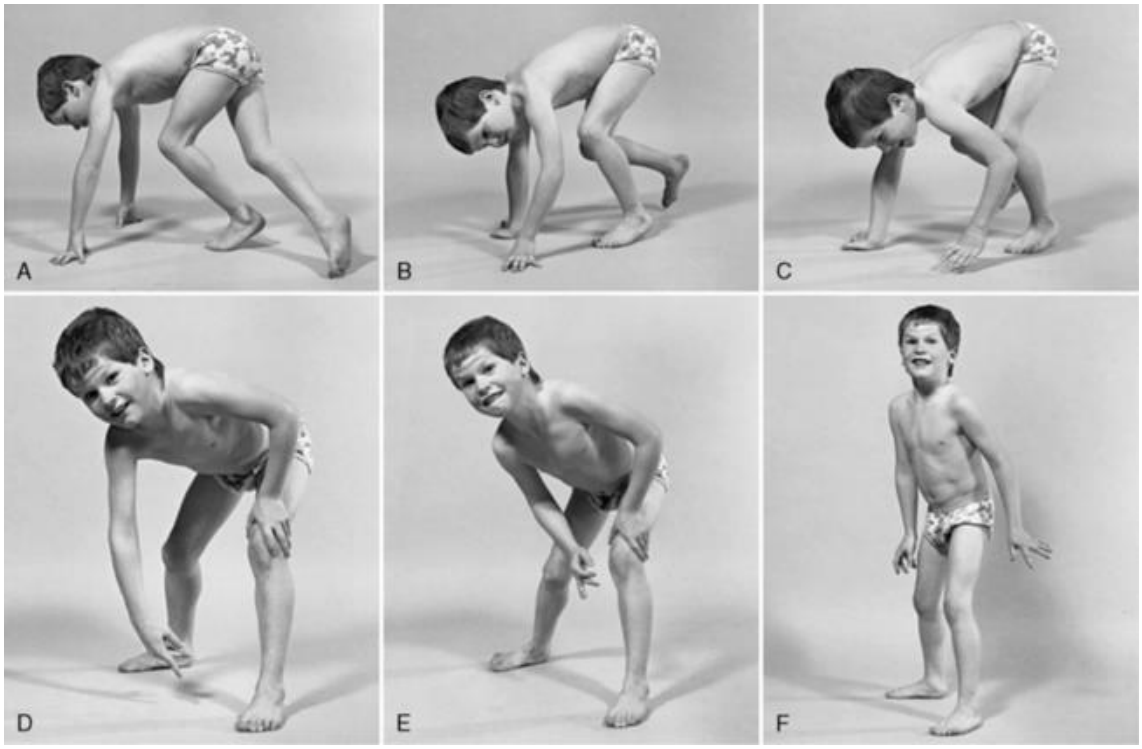
dišnog sustava. Učestale pneumonije dovode do komplikacija kao što su plućna atelektaza, respiratorno zatajenje i srčane aritmije izazvane plućnim bolestima. Slabljenjem plućne funkcije, bolesnici razvijaju simptome dispneje, umora, jutarnje glavobolje i teškoće koncentracije. Neadekvatna ventilacija dovodi do smanjenja dišnog volumena i kompenzatornog povećanja frekvencije disanja s ciljem održavanja odgovarajuće alveolarne ventilacije. U kliničkoj slici to se očituje dispnejom, plitkim i ubrzanim disanjem te hiperkapnijom. Hipoksemija se javlja kao posljedica poremećaja ventilacije, ali i plitkog disanja koje ne uspijeva održati adekvatan alveolarni volumen. To može dovesti do stvaranja atelektaza i fiziološkog desno-lijevog šanta. Time bolesnik ulazi u zatvoreni krug jer zbog atelektaza dolazi do restrikcijskih promjena i povećavanja rad disanja, čime još više dovodi do zamora respiratorne mišiće. Također, ograničenost disanja i fibroza interkostalnih mišića dodatno smanjuju mobilnost prsnog koša (6,8). Uz plućne bolesti, veliki uzrok mortaliteta i morbiditeta su kardiološke komplikacije. Nedostatak distrofina u srcu dovodi do razvoja kardiomiopatije. Značajniji rizik za razvoj kardiomiopatije imaju bolesnici s delecijom egzona 48-53. Napredovanjem osnovne bolesti, razvija se progresivna fibroza miokarda koja dovodi do ventrikularne disfunkcije i srčanih aritmija koje mogu biti životno ugrožavajuće stanje. Uz ventrikularnu tahikardiju ili fibrilaciju, još se mogu razviti i atrijska fibrilacija ili lepršanje. Srce sve teže savladava fiziološka opterećenja i može doći srčanog zatajenja. Kliničke manifestacije srčanog zatajenja uključuju umor, gubitak tjelesne mase, bol u trbuhu, probleme sa snom, smanjenje i nemogućnost podnošenja dnevnih aktivnosti. Nažalost, simptomi srčanog zatajenja u početku nisu toliko jasni, često se previde i ostanu neprepoznati sve do kasnijih faza bolesti zbog koštano-mišićnih ograničenja. Kardiomiopatija, ventrikularna disfunkcija i aritmije povećavaju sklonost stvaranju tromba i mogućnost tromboembolijskih incidenata (9). Kod djece s DMD, može se pojaviti neravnoteža u prehrani, bilo da je riječ o neravnoteži tekućina ili nutrijenata. U djetinjstvu, veći je rizik od preuhranjenosti i pretilosti. Terapija glukokortikoidima povećava apetit, veća je i retencija natrija i vode, a zbog mišićne slabosti ograničena je tjelesna aktivnost. Kasnije, u razdoblju adolescencije, raste rizik od pojave pothranjenosti. Javljaju se poteškoće gutanja, može doći i do kontraktura mandibule, a česta je i konstipacija. Ona se javlja zbog sporijeg pražnjenja debelog crijeva, slabosti trbušnih mišića i dehidracije kao posljedice otežanog gutanja. Kod nekih bolesnika nenamjerni gubitak tjelesne mase može uslijediti prije ili tijekom kliničkih simptoma disfagije. Tjelesna masa može varirati od preuhranjenosti do normalne vrijednosti ili pothranjenosti, kao posljedica poteškoća hranjenja i napredovanja bolesti. Osim malapsorpcije, poremećeni motilitet crijeva može

dovesti i do pojave megakolona ili volvulusa. Progresijom slabosti mišića, kod nekih bolesnika s DMD pojavljuje se sporije pražnjenje želuca koja može odvesti do postprandijalne boli u trbuhu, mučnine, povraćanja, rane sitosti i gubitka apetita. Povećan je rizik od razvoja gastroezofagealnog refluksa zbog poremećenog motiliteta jednjaka, produljenog vremena pražnjenja želuca, glukokortikoidne terapije i skolioze.

Kao posljedicu glukokortikoidne terapije, bolesnici s DMD mogu razviti određene endokrinološke komplikacije. One uključuju smanjen rast, odgođen pubertet i rijetko, adrenalnu insuficijenciju, koja je životno ugrožavajuće stanje (6,10).

Dio bolesnika s DMD može imati određene kognitivne poteškoće. Kognitivne smetnje mogu uključivati intelektualno zaostajanje (17-27%), poteškoće s učenjem (26%), poremećaje iz autističnog spektra (15%), poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (32%) i anksioznost (27%). Od poteškoća s učenjem, najčešće su svladavanje jezičnih vještina, kao što je čitanje. Smatra se da je ekspresija distrofina u mozgu varijabilna i da ovisi o tipu genetske mutacije bolesnika. Provedena je studija u kojoj su se uspoređivale snimke magnetske rezonancije mozga bolesnika s DMD u usporedbi sa zdravim kontrolama. Studija je pokazala smanjen ukupni volumen mozga i smanjen volumen sive tvari kod bolesnika s DMD. Bitno je naglasiti da je podgrupa bolesnika s nedostatkom izoforme distrofina Dp140 pokazala najveću razliku u volumenu sive tvari mozga. Time je potvrđeno da prisutnost i težina određenih kognitivnih poremećaja ovise o lokaciji same mutacije u genu za distrofin i njezinom utjecaju na izoforme distrofina u bolesnikovom središnjem živčanom sustavu. Naravno, velik broj bolesnika ne pokazuje nikakva odstupanja u kognitivnom razvoju (11,12). Životni vijek bolesnika s DMD iznosio je otprilike do 20. godine. Međutim, napretkom dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti, došlo je do produljenja očekivanog trajanja životnog vijeka za 10 i više godina, a smatra se da će se istraživanjem određenih genskih terapija koje se već provode životni vijek osoba s DMD dodatno produljiti.

Klinička slika kod Beckerove mišićne distrofije je slična. Međutim, svi simptomi javljaju se kasnije nego kod bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom i poprilično blaže su izraženi. Težina kliničke slike varira ovisno o tipu mutacije i količini preostalog distrofina. Klinički simptomi javljaju se otprilike između 10. i 15. godine života, a uglavnom započinju kao brže zamaranje pri intenzivnijoj tjelesnoj aktivnosti. Kretanje je održano, a većina bolesnika je pokretna sve do odrasle dobi. U prosjeku, životni je vijek dulji nego kod bolesnika s DMD, otprilike do srednje ili kasne odrasle dobi (6).



Slika 1. Pozitivan Gowersov znak – manevar ustajanja dječaka s Duchenneovom mišićnom distrofijom. Zbog slabosti mišića, dječak se prvo oslanja na podlogu, zatim o vlastite potkoljenice i zatim natkoljenice (preuzeto: www. clinicalgate.com/muscular-dystrophies-3).

1.8 Liječenje

Liječenje bolesnika s DMD i BMD uključuje multidisciplinarni pristup i međusobnu suradnju specijalista različitih struka (neuropedijatra, genetičara, kardiologa, pulmologa, fizijatra, fizioterapeuta, ortopeda, gastroenterologa, nutricionista, endokrinologa, neuropsihologa, logopeda i ostalih stručnjaka) s ciljem produljenja trajanja života i poboljšanja njegove kvalitete. Napretkom medicinske znanosti, javila se potreba za reorganizacijom smjernica u pristupu bolesnicima s distrofinopatijama. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centrals Control for Disease Control and Prevention -CDC) u suradnji s (engl.) TREAT-NMD network for neuromuscular diseases, the Muscular Distrophy Association i Parent Project Muscular Dystrophy ažurirao je i nadogradio preporuke iz 2010. godine u praćenju i liječenju bolesnika s DMD. Prema vremenskom periodu i progresiji bolesti, tijek DMD svrstava se u pet faza: 1.bolest prilikom postavljanja dijagnoze, 2. rana faza samostalnog kretanja, 3. kasna faza samostalnog kretanja , 4. rana faza nepokretnosti i 5. kasna faza nepokretnosti. Prilikom opisa bolesti, u literaturi se pojavljuje pojam „ambulation“ što

omogućava samostalnu pokretljivost bolesnika bez uporabe pomagala (6). Podjela je bitna radi uspostavljanja protokola dijagnostike i liječenja koji se provode u pojedinoj fazi.

Fizikalna terapija i rehabilitacija zajedno s glukokortikoidnom terapijom glavna je simptomatska terapija bolesnicima s DMD. Glukokortikoidi suprimiraju upalne procese koji se javljaju kao posljedica raspada mišićne stanice. Dobrobit dugoročne terapije glukokortikoidima uključuje dulje očuvanje mišićne snage, samostalne pokretljivosti, odgodu uporabe kolica, dulje očuvanje funkcije gornjih udova i respiratorne funkcije, kasniju pojavu kardiomiopatije te smanjenu potrebu za ortopedskim zahvatima radi skolioze. Smatra se kako je najbolje vrijeme za uvođenje glukokortikoidne terapije početak stagnacije motoričkih funkcija kod djeteta s DMD, otprilike između 3. i 6. godine života. Iako dosada nije smatrano preporučljivim propisivanje glukokortikoida djeci mlađoj od dvije godine, u tijeku je studija koja obuhvaća dječake ispod 30 mjeseci starosti koji su liječeni glukokortikoidima tzv. „weekend“ dozama od 10 mg/kg. Iako su dobro definirane prednosti glukokortikoidne terapije, nedoumice su najčešće oko vrste i doze (10). Glukokortikoidi koji se koriste u liječenju DMD i BMD su prednizon i deflazacort (oksazolonski derivat prednizona). Kao početna doza, preporučeno je uzimanje prednizona u dozi 0.75 mg/kg ili deflazcorta u dozi od 0.9 mg/kg. Glavne nuspojave glukokortikoida su smanjnje gustoće kostiju, povećanje apetita i tjelesne mase te usporenje rasta. U studijama usporedbe prednizona i deflazacorta, uočen je manji prirast tjelesne mase bolesnika koji su bili na terapiji deflazacortom. Značajno je napomenuti da je FDA dala odobrenje za deflazacort, što ga je učinilo prvim glukokortikoidom sa specifičnom indikacijom u liječenju DMD. U slučajevima nepodnošenja nuspojava, preporuka je smanjenje doze glukokortikoida za 25-33%, uz revidiranje simptoma za mjesec dana. U slučaju da kod bolesnika dođe do funkcionalnog pogoršanja, preporučuje se povećanje glukokortikoida do ciljne doze po težini na temelju početne doze, uz revidiranje simptoma za 2-3 mjeseca. Preporuka je nastavak glukokortikoidne terapije kod bolesnika koji nisu samostalno pokretni uz moguća snižavanja doze kako bi se smanjile nuspojave (13). Opravdana je i primjena glukokortikoida kod nepokretnih bolesnika koji dotad nisu uzimali terapiju jer je dokazano usporenje progresije bolesti. Jedna od najzbiljnijih nuspojava koja se javlja prilikom naglog prekida dugotrajne glukokortikoidne terapije je adrenalna insuficijencija. To je životno ugrožavajuće stanje koje treba na vrijeme prepoznati i primijeniti odgovarajuću terapiju. Klinička slika adrenalne insuficijencije može se razvijati postupno ili se očituje akutno adrenalnom krizom. Bitno je educirati roditelje i obitelj bolesnika da mogu prepoznati znakove i simptome adrenalne krize i postupiti pravodobno. Simptomi adrenalne krize očituju se kroz

nekoliko sati, a brže se razvijaju što je dijete mlađe. Prezentira se slikom akutnog kardiovaskularnog šoka zbog manjka mineralokortikoida, a uključuje hipotenziju, tahikardiju, hipovolemiju, mučninu, povraćanje, slabost, bolove u trbuhu i febrilitet. Kod djece se često prezentira simptomima hipoglikemije. Adrenalna kriza liječi se intramuskularnom injekcijom hidrokortizona koja se može primijeniti i kod kuće. Doza hidrokortizona je 50 mg za djecu ispod dvije godine, a za stariju djecu i odrasle 100 mg (6).

Budući da je DMD prvenstveno mišićna distrofija, fizikalna rehabilitacija je izrazito bitan čimbenik u pristupu i simptomatskom liječenju. U posljednjih nekoliko godina, ostvaren je značajan napredak na tom području koji uključuje prolongirano vrijeme samostalne pokretljivosti, smanjenje učestalosti ozbiljnih kontraktura, deformiteta i skolioze. Preporučeno je redovito mjerenje raspona pasivnih kretnji, mišićne rastezljivosti, snage i funkcije. Ljestvica (engl.) The North Star Ambulatory Assessment (NSAA) i testovi s vremenskim ograničenjima, temeljni su klinički testovi koji se koriste za procjenu motoričkih sposobnosti samostalno pokretne djece. Smatra se kako ih treba redovito provoditi svakih 6 mjeseci. Navedeni su testovi brzi, specifični, pouzdani, valjani i klinički relevantni za mjerenje funkcije motoričkih sposobnosti kod samostalno pokretne djece. NSAA ljestvica sastoji se od 17 komponenata koje se boduju, ovisno o izvedbi bolesnika, s 2, 1 ili 0 bodova. Maksimalni broj bodova iznosi 34. Komponente koje se procjenjuju kod bolesnika su: stajanje, hodanje, ustajanje sa stolice, stajanje na jednoj nozi- lijevoj i desnoj, penjanje na stepenicu- lijevom i desnom nogom, spuštanje sa stepenice- lijevom i desnom nogom, posjedanje iz ležećeg položaja, ustajanje s poda, podizanje ruku, stajanje na petama, skakanje, skok na nozi- lijevoj i desnoj i trčanje 10 metara. Ispitivanje mora biti provedeno bez uporabe ortoza. Pomoću NSAA ljestvice moguće je procijeniti motoričku funkciju djeteta već od 3. godine starosti. Do 7.godine života, korisni testovi u procjeni pokretljivosti su 6-minutni test hoda i drugi testovi s vremenskim ograničenjem. Nakon 7. godine, ako je rezultat na 6-minutnom testu hoda ispod 325m, vrijeme ustajanja dulje od 30 s, vrijeme penjanja uz 4 stube dulje od 8 s, 10-metara hoda ili tračanja dulje od 10-12 s, to se povezuje sa znatnijim opadanjem motoričke funkcije u sljedećih 12 mjeseci. Procjena je bitna zbog određenih mogućnosti interveniranja i nabave odgovarajuće opreme. Kod starijih bolesnika koji više nisu samostalno pokretni, koriste se drugi testovi. Najpoznatiji je (engl.) The Brooke Upper Extremity Scale koji procjenjuje funkciju gornjih udova. Preporučena je dosljedna primjena istih funkcionalnih mjerenja, jer se time može procjeniti motorička funkcija kroz određeni vremenski period. Procjena motorike od strane specijalista fizijatra trebala bi se pratiti svakih 4-6 mjeseci, s učestalijim pregledima po potrebi.

Kod bolesnika s DMD postoji visoki rizik za pojavu kontraktura i deformiteta što se može suzbiti ogovarajućim fizikalnim postupcima. Prevencija kontraktura uključuje svakodnenvno provođenje pasivnog istezanja zglobova, mišića i mekih tkiva¸ a vrši se pod vodstvom fizioterapeuta i radnog terapeuta (6). Preventivni program istezanja kod kuće trebao bi započeti prije gubitka pasivnih raspona kretnji u zglobu. Uključuje redovito istezanje gležnjeva, koljena i kukova koje treba provoditi od samog postavljanja dijagnoze. Istezanje zapešća, šaka, prstiju, ramena i vrata posebice je bitno kod nepokretnih bolesnika. Razna ortopedska pomagala omogućila su slabiju progresiju bolesti, ali i očuvanje kvalitete života osoba s DMD. Tu se ubrajanju razne vrste ortoza, proteza, pomagala za kretanje, pomagala za samozbrinjavanje te ostala tehnička pomagala, kao što su ortopedski ulošci i obuća. U rehabilitaciji osoba s DMD najviše se rabe ortoze za stabilizaciju gležanja i stopala, tzv. AFO ortoze (engl. ankle-foot orthosis), kao i ortoze za stabilizaciju koljena stopala i gležnjeva, tzv KAFO ortoze (engl. knee-ankle-foot othosis). Primjena AFO ortoze u kombinaciji s ortopedskom obućom jest stabilizacija hoda i sprječavanje „padanja“ stopala prilikom hoda kao posljedice mišićne slabosti. Drugi način primjene je korektivni, tj. prevencija pojave kontraktura. Ortoza omogućuje istezanje i održavanje stopala u pravilnom položaju. Najbolje je započeti primjenu AFO ortoze kod pokretnih bolesnika tijekom noći, dok se kod nepokretnih bolesnika indicira uporaba i tijekom dana. Primjena KAFO ortoza indicira se nakon operativnih zahvata kao privremeno pomagalo za olakšavanje stajanja, hodanja ili prevenciju kontraktura, a može se koristiti i kao trajno pomagalo za stabilizaciju nogu u prijelaznoj fazi gubitka pokretnosti. Stalci za vertikalizaciju i stajanje važna su pomagala kod bolesnika u kojih je izgubljena mogućnost samostalnog stajanja. Stajanje sprečava razvoj kontraktura, poboljšava krvotok u nogama, disanje i aktivnost probavnog sustava. Značajan gubitak mišićne snage kao i razvoj kontraktura donjih udova rezultira gubitkom samostalnog hoda i potrebom korištenja invalidskih kolica radi omogućavanja kretanja. Kolica moraju osigurati stablan, simetričan i siguran položaj bolesnika te omogućiti što veću funkcionalnost pri obavljanju raznih aktivnosti, bez obzira radi li se o kolicima na ručni pogon ili elektromotornim kolicima. Obavezno treba pratiti stanje kože bolesnika u kolicima i po potrebi koristiti antidekubitalni jastuk koji omogućuje preraspodjelu pritiska. Dostupne su različite vrste kolica koje treba prilagoditi bolesniku, njegovim željama i kliničkoj slici. Osim kolica na ručni pogon, postoje i elektromotorna kolica s mogućnostima upravljanja pokretima glave ili glasom. Na kolica se može ugraditi prijenosni respirator i tako bolesnik omogućiti adekvatnu ventilaciju. U okolini i stambenom prostoru bolesnika, potrebno je učiniti prilagodbe prostora potrebama bolesnika. To se odnosi na uklanjanje arhitektonskih

barijera, primjenu lifta ili modifikaciju kupaonice, s ciljem omogućavanja što veće samostalnosti (14). Napretkom tehnologije, omogućeno je upravljanje okolinom (vratima, prozorima, kućanskim aparatima) putem specijaliziranih računala kojima bolesnik upravlja govorom ili pokretima. Tjelesna aktivnost i vježbanje kod osoba s DMD ima velike dobrobiti, kao što su produljenje razdoblja samostalne pokretljivosti, očuvanje funkcija zglobova, lakše izvođenje punog opsega pokreta, regulacija tjelesne mase te socijalizacija s drugima. Svakako, bilo koja tjelesna aktivnost unaprijed treba biti procjenjena od strane fizijatra i fizioterapeuta da se izbjegne preopterećenje. Pretjerana tjelesna aktivnost može nanijeti velika oštećenja i ubrzati progresiju bolesti. Zbog slabosti mišića, pri pretjeranoj tjelovježbi može doći do strukturnih oštećenja, a ishemija dovodi do metaboličkih abnormalnosti. Treba izbjegavati vježbe s ekcentričkom mišićnom aktivnošću, visokim otporom i vježbe snage. Preporučuje se provođenje aerobnih vježbi sa submaksimalnim naporom, osiguravajući bolesniku adekvatan odmor. Aktivnost koja se smatra najboljom za osobe s DMD je plivanje. Dobrobiti plivanja su brojne: uključuje sve mišiće tijela, održava dobru pokretljivost i mišićnu snagu, ne opterećuje previše zglobove, ali osigurava njihovu elastičnost, povećava gustoću kostiju te poboljšava rad srca i pluća. Vrlo je popularna (engl.) Halliwick metoda, tj koncept za podučavanje osoba s bilo kakvim tjelesnim, mentalnim ili senzornim teškoćama. Jedan od osnivača metode, James McMillan, povezao je principe vode, hidrostatiku i hidrodinamiku, s oblikom i ponašanjem tijela u vodi. Razvijeno je 10 točaka koje prate logičan slijed učenja plivanja i savladavanja određenih motoričkih aktivnosti. Cilj je postići: unaprjeđenje kontrole disanja, ritmičku koordinaciju pokreta, senzoričku integraciju, kontrolu stabilnosti i mobilnosti, unaprjeđenje opće tjelesne spremnosti i zdravlja te socijalnu interakciju. Uz plivanje, u aktivnosti preporučljive osobama s DMD ubraja se i asistirano bicikliranje i robotski potpomognuto kretanje u odrasloj dobi. Uvijek prilikom vježbanja treba paziti na sigurnost i osigurati adekvatnu opremu.

Kod bolesnika svih dobnih skupina, pojavu boli treba na odgovarajući način suzbiti. Koriste se razne metode, kao što su farmalokoške mjere, fizikalna terapija, ortopedska oprema, specijalizirani madraci za spavanje koji omogućuju mijenjanje položaja i smanjuju pritisak. Na svaku u bol u leđima kod bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji treba odmah reagirati i provjeriti je li riječ o prijelomu kralješka (14).

Već je spomenuto kako su respiratorne komplikacije glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika s DMD. Ukoliko se ne prate i ne otkriju na vrijeme, bolesnici su u viskom riziku za razvoj teške dispneje, plućne atelektaze kao posljedice učestalih pneumonija,

respiratornog aresta i smrti. Preporuke o pulmološkoj skrbi bolesnika s DMD obuhvaćaju praćenje funkcije respiratornih mišića, redovito mjerenje plućnih kapaciteta, metode za poboljšanje ventilacije pluća kao što su potpomognuto iskašljavanje, potpomognuta noćna ventilacija i povremena dnevna ventilacija. Bolesnici uglavnom koriste neke od metoda otprilike u dobi između 18. i 21. godine, prije tranzicije iz pedijatrijske skrbi. Respiratorna skrb uključuje pulmologa, fizijatra te osobe koje provode njegu u kući. Pri donošenju odluka u liječenju respiratornih tegoba, treba se u obzir uzeti stanje ostalih organskih sustava bolesnika, pogotovo kardiološkog. Smjernice za dijagnostičke postupke u pulmološkom pristupu bolesnicima s DMD razlikuju se ovisno o fazi bolesti. U fazama kada je bolesnik samostalno pokretan (faza 1, 2 i 3) preporuka je jednom godišnje učiniti spirometriju. Obično se počinje u dobi između 5. i 6. godine. Serijsko mjerenje i nadzor bitni su za praćenje plućne funkcije i otkrivanje eventualnih pogoršanja. Forsirani vitalni kapacitet (FVC) raste proporcionalno s rastom djeteta, sve dok dijete ne postane nepokretno. U toj fazi FVC dostiže vršak, zatim plato, nakon čega se počinje smanjivati. Smanjenje vrijednosti FVC-a ne mora biti praćeno znakovima dispneje i zato je važno redovito provođenje spirometrije. Ranija pojava nepokretnosti povezuje se s ranijim i nižim vrškom FVC-a. Međutim, brzina promjene FVC-može varirati od osobe do osobe tijekom vremena pa je serijsko mjerenje bitno za određivanje respiratornog fenotipa kod svakog bolesnika. U fazi dok je osoba pokretna, preporučeno je napraviti studiju spavanja s kapnografijom, pogotovo kod bolesnika s većim prirastom na tjelesnoj masi zbog terapije glukokortikoidima, kao i osobama s poremećajima disanja u snu. Studije spavanja mogu se koristiti i kao alternativa kod bolesnika koji ne mogu surađivati kod testova plućne funkcije. Bolesnici s DMD trebali bi godišnje primiti cjepivo protiv sezonske gripe (primjenjuje se inaktivirano, tzv. „mrtvo cjepivo“) i pneumokoka (uključujući PCV13 i PPSV23). Potreba za dodatnim respiratornim intervencijama pojavljuje se otprilike nakon razdoblja gubitka pokretnosti. U tim fazama bolesti (faza 4 i 5), spirometriju treba raditi svakih 6 mjeseci. Uz spirometriju, svakih 6 mjeseci provodi se još i mjerenje maksimalnog inspiracijskog i ekspiracijskog tlaka (MIP/MEP), vršnog protoka u kašlju (PCF) i saturacije pomoću pulsnog oksimetra. Najjednostavniji način mjerenja snage inspiratornih mišića je mjerenje maksimalnog inspiratornog tlaka koji nastaje u ustima (MIP) prilikom maksimalnog udaha, uz okluziju dišnog puta. Time se dobiva podatak o snazi dijafragme i međurebrenih mišića. Mjerenje maksimalnog ekspiratornog tlaka kod okluzije dišnog puta govori o snazi ekspiratornih i trbušnih mišića. Mjerenje vršnog protoka u kašlju (PCF) mjeri se nakon maksimalnog udaha i kašlja preko usne maske koja je povezana s mjeračem protoka. PCF je

bitan za procjenu neučinkovitosti kašlja koja može dovesti do zastoja sekreta, aspiracije, pneumonije pa sve do respiratornog zatajenja. Analiza plinova u krvi nije osjetljiva metoda za praćenje i otkrivanje slabosti respiratornih mišića u ranim fazama bolesti. Dodatno, preporučuje se mjerenje rezidualnog volumena i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u krvi svakih 6 mjeseci ili svaki put kada saturacija kisikom na sobnom zraku padne ispod 95%. U fazi kasne nepokretnosti (5.faza) kašalj postaje slab i neučinkovit, što bolesnike stavlja pod rizik nastanka pneumonije, atelektaze, ventilacijsko- perfuzijskih disbalansa i progresije prema respiratornom zatajenju, pogotovo za vrijeme respiratornih infekcija. U slučajevima kada FVC iznosi 50% manje od predviđenog, vršni protok u kašlju padne ispod 270 L/min ili kada maksimalni ekspiratorni tlak padne ispod 60 cm H_2O, indicira se primjena metode potpomognutog kašlja. U metode potpomognutog kašlja ubrajaju se manualna i mehanička metoda. Manualna metoda temelji se na pritisku trbušne stijenke uz voljno izvođenje kašlja, što je učinkovito kod slabosti ekspiratorne muskulature. Kod neučinkovitosti manualne metode, primjenjuje se mehanička metoda upuha i ispuha. Preporučuje se kućna uporaba pulsnog oksimetra, jer svaki put kad saturacija kisikom padne ispod 95% na sobnom zraku, treba povećati frekvenciju kod potpomognutog kašlja. U slučaju respiratorne infekcije, preporuča se započeti s antibiotskom terapijom ukoliko su prisutna 3 od 5 sljedećih znakova: vrućica, povišen CRP ili leukociti, produkcija sputuma, prisutnost plućnih infiltrata na RTG-u i hipoksemija ili respiratorni distres. U fazi kasne nepokretnosti, bolesnicima je potrebna asistrirana ventilacija za produljenje života i očuvanja njegove kvalitete. Najčešće se započinje uvođenjem noćne asistirane ventilacije. Indikacije za uvođenje noćne asistirane ventilacije uključuju znakove hipoventilacije ili poremećaje disanja u snu, bez obzira na razinu plućne funkcije. Značajni simptomi su umor, dispneja, jutarnja ili neprestana glavobolja, često buđenje preko noći, hipersomnolencija, teškoće koncentracije, buđenje uz dispneju i tahikardiju te učestale noćne more. Prema testovima plućne funkcije, noćna asistirana ventilacija uvodi se kada vrijednost FVC-a iznosi 50% manje od predviđene ili ako je apsolutna vrijednosti maksimalnog inspiracijskog tlaka ispod 60 cm H_2O Također, indicira se i ako je bolesnik budan, a zbog hipoventilacije tijekom dana, parcijalni tlak CO_2 iznosi više od 45 mm Hg uz vrijednost saturacije kisikom od 95% na sobnom zraku. Primjena noćne ventilacije indicirana je i kod bolesnika s abnormalnim nalazom disanja u snu, što uključuje cjelonoćnu oksimetriju, kombinaciju oksimetrije i kapnografije te polisomnografije i kapnografije (6,8). Pokretni bolesnici sa simptomima poremećaja disanja u snu trebali bi jednom godišnje napraviti studiju spavanja (15). U kasnijim fazama bolesti, bolesnici s DMD neizbježno trebaju asistiranu

ventilaciju kojom se izbjegava hipoventilacija. Prva linija terapije kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u snu (OSA) primjena je noćne ne-invazivne asistirane ventilacije, koja se indicira radije nego primjena uređaja s kontinuiranim primjenom pozitivnog tlaka u dišne puteve (CPAP uređaj). Ne-invazivna ventilacija može se koristiti nakon postupaka koji uključuju anesteziju i sedaciju te zajedno s metodom potpomognutog kašlja, u ekstubaciji bolesnika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji zbog respiratorne infekcije. Terapijska primjena kisika zbog hipoventilacije ne primjenjuje se samostalno, nego uz primjenu potpomognutog kašljanja te kontrolu vrijenosti CO_2 u krvi. Pogoršavanjem plućne funkcije dolazi i do pogoršanja simptoma hipoventilacije, unatoč primjeni noćne asistirane ventilacije. Stoga bolesnici vrlo često samoinicijativno odluče produžiti asistiranu noćnu ventilaciju i tijekom dana. Indikacije za asistiranu ventilaciju tijekom dana uključuju: prisutnost simptoma dispneje unatoč primjeni noćne asisitirane ventilacije, saturaciju kisikom <95% na sobnom zraku i pCO_2 >45mm Hg. Opcije kod dnevne ne-invazivne ventilacije, mogu biti primjena preko maske ili nosnih kanila, priključenih na prenosivi uređaj za ventilaciju, dok se preko noći provodi ventilacija preko nosa s dvije razine tlaka koje stvara uređaj. Alternativno, pokazalo se učinkovitim i 24-satna nazalna ventilacija s dvije razine tlaka, što su bolesnici su dobro tolerirali. Uređaji imaju unutarnju bateriju kojom se osigurava prenosivost i sigurnost. Velike rasprave vođene su oko pitanja trebaju li se bolesnici s DMD ventilirati preko traheostome i kada postoji indikacija za to. Pojedini centri smatraju kako je vrijeme dulje od 16 h dnevno na uređaju za ventilaciju indikacija za postavljanje traheostome. Ipak, najnovije preporuke podržavaju primjenu ne-invazivne ventilacije i 24 sata dnevno. Indikacije za postavljanje treheostome uključuju želje bolesnika, nemogućnost bolesnika da uspješno koristi ne-invazivnu ventilaciju, tri neuspješna pokušaja ekstubacije kod ozbiljne bolesti unatoč primjeni ne-izvazivne ventilacije i metode potpomognutog kašlja ili neuspjeh primjene potpomognutog kašlja za prevenciju aspiracije sline zbog slabosti bulbarne muskulature. Iznad svega, odluka ovisi o željama pojedinog bolesnika, vještinama i kliničkom iskustvu bolesnikova liječnika, lokalnim standardom skrbi te mogućnostima kućne skrbi, kao što je noćna njega. Uporaba uređaja za ne-invazivnu ventilaciju posebno je izazovna kod bolesnika u kasnijim fazama bolesti s akutnom respiratornom infekcijom i kod kroničnog otežanog gutanja sline. Uređaj za ventilaciju treba biti pričvršćen za bolesnikova kolica da se omogući mobilnost i veća kvaliteta života. Kada je to moguće, treba osigurati prisutnost medicinske sestre ili tehničara preko noći koji mogu reagirati i smanjiti rizik neželjenih događaja, kao što je nakupljanje sluzi u traheji (6, 16).

Kardiovaskularne su komplikacije, uz plućne bolesti, vodeći urok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika s DMD. Već ranije spomenuto, manjak distrofina dovodi do kardiomiopatije i nemogućnosti miokarda da zadovolji fiziološke zahtjeve pri čemu dolazi da zatajenja srca. Nedavno sazvani (engl.) National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) objavio je opsežne preporuke u kardiološkom liječenju bolesnika s DMD, uključujući bitna područja za daljnja istraživanja. Znakovi i simptomi srčanog zatajenja često se previde i nisu toliko izraženi kod pokretnih dječaka. Preporučuje se uključenje kardiologa u multidisciplinarni tim, zbog složenosti donošenja odluka u liječenju. Ako je moguće, kardiolog bi trebao imati kliničkog iskustva u liječenju kardiomiopatija, srčanog zatajenja i aritmija u sklopu neuromuskularnih bolesti. Kod pokretnih bolesnika i u ranoj fazi nepokretnosti (faza 1, 2, 3 i 4) osnovna kardiološka procjena uključuje kardiološku anamnezu, obiteljsku anamnezu i fizikalni pregled. Elektrokardiogram i ne invazivna slikovna dijagnostika, pomažu kod procjene srčane funkcije i traganja za podležećim anatomskim abnormalnostima koje bi mogle dugoročno utjecati na zdravlje srca. Magnetska rezonancija srca jedna je od mogućnosti ne invazivne slikovne dijagnostike srca, ali moguća je otežana suradnja kod mlađe djece. Stoga, preporuča se raditi ultrazvuk srca do 6.-7. godine života, kada se može napraviti magnetska rezonancija srca bez anestezije. Što se tiče učestalosti pretraga, bolesnici bi u ovoj fazi bolesti trebali jednom godišnje napraviti detaljan kardiološki pregled koji uključuje fizikalni pregled, EKG i ne invazivnu slikovnu dijagnostiku zbog povišenog rizika od disfunkcije lijeve klijetke. Pojavom simptoma srčanog zatajenja ili abnormalnosti koje se vidi na slikovnoj dijagnostici-fibroza miokarda, disfunkcija ili povećanje volumena lijeve klijetke, pregledi trebaju postati učestaliji. Također, EKG i slikovna dijagnostika indicirani su prije kiruških zahvata, kao što je korekcija skolioze. DMD nosi određene rizike prilikom davanja anestezije i anesteziolog mora biti upućen u srčanu funkciju bolesnika s DMD prije samog zahvata. U prvoj liniji liječenja srčanih bolesti povezanih s DMD, indicira se primjena blokatora angiotenzin konvertaze (ACE inhibitora). Međutim, pojedini dokazi upućuju na dobrobit primjene ACE inhibitora i kod asimptomatskih bolesnika s normalnom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke s ciljem povećanja dugoročnih kardioloških ishoda. Poznat je utjecaj ACE inhibitora na remodeliranje srca kojim se sprječava i odgađa nastanak strukturnih promjena srca kakve se nalaze kod kardiomiopatije i srčanog zatajenja. Stoga, preporuča se početak terapije ACE inhibitorima bolesnicima od 10. godine života. Doziranje i vrstu ACE inhibitora određuje kardiolog. Neovisno o dobi, farmakološko liječenje treba započeti čim se pojave simptomi srčanog zatajenja ili znakovi smanjene ejekcijske frakcije lijeve klijetke, povećanja dimenzija klijetke

ili pojava fibroze miokarda primijećena na slikovnoj dijagnostici (magnetska rezonancija srca ili ultrazvuk). U odsutnosti uzročne terapije za nedostatak distrofina u srcu, primjenjuje se simptomatsko liječenje. Osim ACE inhibitora, primjenjuje se uporaba blokatora beta-adrenergičkih receptora. S njihovom se upotrebom započinje kada postoji dokaz ventrikularne disfunkcije. U liječenju srčanih bolesti bolesnika s DMD, provedeno je istraživanje za primjenu blokatora mineralokortikoidnih receptora, eplerenona, koji je pokazao smanjenje progresije srčanih bolesti. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovila njegova učinkovitost. U fazi kasne nepokretnosti (faza 5), progresivna fibroza miokarda dovodi ventrikularne disfunkcije. U ovoj fazi, preporučen je češći nadzor kardiologa kako bi se smanjio mortalitet i morbiditet povezan s bolešću. Nužan je multidisciplinarni pristup te bliska suradnja kardiologa i pulmologa kako bi se osigurala adekvatna respiratorna skrb jer poremećena mehanika pluća utječe na srčanu funkciju. Postoji dokaz potvrđen i od strane NHLBI da korištenje ne-invazivne noćne ventilacije, pogotovo njezino ranije započinjanje, povećava ukupno preživljenje i donosi dugoročne prednosti. Simptomi srčanog zatajenja ponekad se teže dijagnosticiraju kod bolesnika u kasnoj fazi nepokretnosti i često ostaju neprepoznati zbog koštano-mišićnih ograničenja. U toj fazi, kardiolog bi trebao uvesti jače doze farmakološke terapije za srčano zatajenje. Također, dolazi u obzir i razmatranje prevencije tromboembolijskih incidenata kod bolesnika s teškom disfunkcijom lijeve klijetke. Poremećaji ritma liječe se standardnim antiaritmicima. Obrada uključuje postavljenje uređaja za nadzor srčanog ritma. U najvećem broju slučajeva dovoljno je postavljanje 24-satnog Holter EKG-a. Jednom godišnje indicira se postavljanje Holter EKG uređaja kad se počinju javljati simptomi abnormalne funkcije lijeve klijetke ili razvoj fibroze miokarda. Bolesnicima koji imaju diskontinuirane, epizodičke poremećaje ritma postavlja se epizodički nadzor ritma. Dobrobit primjena ugradbenih kardioverter defibrilatora kao primarne prevencije ventrikularnih tahikardija i fibrilacija još je nepoznata. Smatra se kako je njihova ugradnja korisna kao sekundarna prevencija ventrikularne tahikardije ili fibrilacije. Kod odraslih osoba sa srčanim zatajenjem, preporuča se primjena ugradbenog kardioverter defibrilatora bolesnicima s ejekcijskom frakcijom ispod 35%. Bolesnici s DMD imaju jedinstvene poteškoće, poput deformacija prsnog koša i rizika pri postupcima sedacije što može utjecati na ovu preporuku. Kod pojedinih bolesnika čija se srčana funkcija ne može održati zadovoljavajućom ni uz primjenu maksimalne doze farmakološke terapije, razmatra se mogućnost mehaničke cirkulacijske potpore. Primjena mehaničke cirkulacijske potpore može biti ciljna terapija kod bolesnika kojima se ne preporuča transplantacija srca, a može poboljšati

duljinu i kvalitetu života. Rizik primjene mehaničke potpore uključuje tromboembolijske incidente, krvarenje, infekciju i probleme funkcije samog uređaja. Transplantacija srca također je jedna od opcija u liječenju, ali rizike i dobrobiti treba promatrati pojedinačno za svakog bolesnika. Žene koje su nositeljice mutiranog gena za distrofin, također bi trebale biti uključene u kardiološku obradu. U studiji iz 2016. pronađeno je da najmanje 47% nositeljica gena ima znakove kardiomiopatije na magnetskoj rezonanciji srca. Preporučuje se napraviti osnovnu kardiološku obradu u ranoj odrasloj dobi, što uključuje EKG i ne-invazivnu slikovnu dijagnostiku, po mogućnosti magnetsku rezonanciju srca. Nije definirana učestalost kardioloških pregleda, ali prema preporukama smatra se kako bi pregled trebalo napraviti svakih 3-5 godina (9,17,18).

Bolesnici na glukokortikoidnoj terapiji u sklopu liječenja DMD često razviju osteoporozu. Ona se najčešće manifestira kao trauma donjih kralježaka ili prijelom dugih kostiju. Taj ishod ne iznenađuje s obzirom na dokazanu toksičnost glukokortikoidne terapije na gustoću kostiju, a u kombinaciji s progresivnom miopatijom, još više raste rizik za smanjenje čvrstoće kostiju. Otprilike 20-60% djece s DMD razvije prijelome dugih kostiju (najčešće distalnog femura, tibije i fibule), a oko 30% ih ima prijelome kralježaka. Prijelomi kralježaka često su asimptomatski i uglavnom ih se nađe slučajno, prilikom kontrolnih radioloških snimaka kralježnice, tako da je prevalencija vjerojatno i veća nego što je dostupno u literaturi. Ukoliko se ne liječe, prijelomi kralježaka dovode do kronične boli u leđima i deformiteta kralježnice, dok prijelomi dugih kostiju mogu dovesti do prijevremene pojave nepokretnosti. Unatoč visokoj učestalosti fraktura, još nema objavljenih studija o DMD ili bolestima povezanih s osteoporozom u kojima se procjenjuje korist i sigurnost terapije koja se koristi u prvolinijskoj prevenciji prijeloma. Prema najnovijim smjernicama, smatra se kako mineralna gustoća kostiju dobivena denzitometrijom (engl. „bone mineral density“ – BMD) više nije glavni čimbenik kojim se procjenjuje fragilnost kostiju. BMD od sada nadopunjuje pristup koji se koristi za identifikaciju najranijih znakova prijetećih prijeloma kostiju. Prijelomi kralježaka prema Genant klasifikaciji dijele se na blage, umjerene i teške. Kako je velik broj prijeloma kralježaka asimptomatski, važno je naglasiti kako snimke kralježnice treba raditi redovito, bez obzira na odsutnost simptoma. Prijelomi kralježaka i dugih kostiju mogu se pojaviti kod djece čiji je BDM Z vrijednost viši od -2 SD (standardne devijacije), čime se naglašava nedostatnost denzitometrije kao jedine metode za procjenu rizika od prijeloma. Što se tiče zdravlja kostiju, pristup bolesniku s DMD pri postavljanju dijagnoze uključuje: obratiti pažnju na postojanje boli u leđima, prije početka terapije glukokortikoidima treba odrediti

razine serumskog kalcija, fosfata, magnezija, alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona. Također, pri postavljanju dijagnoze i jednom godišnje treba odrediti unos kalcija i vitamina D, serumski 25-hidroksivitamin D_3 i napraviti denzitometriju. Pri postavljanju dijagnoze preporučuje se napraviti radiološku lateralnu snimku kralježnice, koju treba ponavljati svako 1-2 godine bolesnicima na glukokortikoidnoj terapiji, a svake 2-3 godine bolesnicima koji ne primaju glukokortikoide. U slučaju boli u leđima ili ako se Z vrijednost pogorša za >0.5 SD tijekom 12 mjeseci, indicira se lateralna snimka torakolumbalne kralježnice. Za liječenje osteoporoze izazvane glukokortikoidima koriste se intravenski bisfosfonati. Lječenje također uključuje i nadoknadu kalcija i vitamina D. Bisfosfonati su sintetski analozi pirofosfata koji se vežu za hidroksiapatit u kostima te snažno inhibiraju resorpciju kosti usporavanjem sazrijevanja i aktivnosti osteoklasta. Indikacije za početak liječenja intravenskim bisfosfonatima nisu se promijenile od ranije te uključuju prisutnost frakture kralježaka ili dugih kostiju. Međutim, prije revidiranja smjernica, snimke kralježnice provodile bi se uglavnom samo kod boli u leđima ili deformacija kralježnice. Učestalijim snimkama kralježnice koje se indiciraju serijski, moguće je uhvatiti lom kralješka i u asimptomatskom periodu i započeti s terapijom. Prije započinjanja terapije intravenskim bisfosfonatima, treba izmjeriti bubrežnu funkciju i nadoknaditi deficit kalcija i vitamina D ako postoji. Za procjenu učinkovitosti terapije, jednom godišnje treba snimiti torakolumbalnu kralježnicu, a svakih 6 mjeseci napraviti denzitometriju, odrediti serumski hidroksivitamin D_3 te unos kalcija i vitamina D. Važno je naglasiti da se u liječenju koriste intravenski bisfosfonati, a ne oralni. Tijekom provođenja terapije bitno je određivanje doze kroz dulje vremenske periode, kao i nadzor sigurnosti i učinkovitosti liječenja (14).

Glavni cilj ortopedskog pristupa jest što dulje očuvanje pokretnosti, minimiziranje kontraktura zglobova, osiguravanje pravilnog položaja kralježnice te promicanje zdravlja kostiju. Prije bilo kojeg kiruškog zahvata kod bolesnika s DMD, neophodno je uključiti pulmologa i kardiologa koji prate bolesnika zbog rizika kardijalne ili respiratorne dekompenzacije. Prije planiranog zahvata preporuča se napraviti ultrazvuk srca i elektrokradiogram. Što se tiče respiratorne skrbi, preporuča se primjena metoda potpomognutog kašlja bolesnicima s vrijednosti PCF <270 L/min ili MEP <60 cm H_2O. Postoperativna primjena ne-invazivne ventilacije primjenjuje se kod bolesnika s vrijednostima FVC < 30% od preporučenog, a pogotovo kod FVC < 50% od preporučenog. Prilikom zahvata, indicirana je totalna intravenska anestezija. Primjena depolarizirajućih miorelaksansa kao što je sukcinilkolin apsolutno je kontraindicirana kod bolesnika s DMD zbog rizika od fatalnih

komplikacija kao što su rabdomioliza i hiperkalijemija. Fatalne komplikacije mogu se razviti i prilikom uporabe inhalacijskih anestetika. Komplikacije rabdomiolize nerijetko se pogrešno interpretiraju kao maligna hipertermija. Ne preporučuje se uporaba anestetika koji izazivaju hipotenziju, zbog hemodinamskog rizika povezanog s kardiomiopatijom. Nije primjerena ni postoperativna uporaba heparina i aspirina. Primjena kompresijskih čarapa može biti korisna u prevenciji duboke venske tromboze. Već prije spomenuto, djeca s DMD na glukokortikoidnoj terapiji imaju veću sklonost prijeloma. Mogućnost i rizik prijeloma treba svesti na najmanju razinu. Neke od preporuka su izbjeganjanje previše neravnih ploha prilikom kretanja, dobra edukacija o vrsti ortopedskih pomagala koja pomažu pri kretanju, pogotovo korištenje sigurnosnih pojaseva u kolicima. U literaturi su opisani slučajevi smrti kao posljedica masne embolije nakon prijeloma dugih kostiju. Ona se klinički prezentira promjenom mentalnog statusa, respiratornim distresom i tahikardijom što odmah treba pobuditi sumnju zbog visoke stope morbiditeta i mortaliteta. Liječenje je usredotočeno na primjenu simptomatskog, potpornog respiratornog liječenja te visokih doza kortikosteroida. Kod pokretnih bolesnika, prijelomi dugih kostiju najčešće se zbrinjavaju unutarnjom ili vanjskom fiksacijom zbog rane mobilizacije. Pokretni bolesnici imaju najveću korist od ortopedskih korektivnih zahvata. Međutim, takve se vrste zahvata u zadnje vrijeme preporučuju sve rjeđe. Operacije na stopalu za poboljšanje varus položaja i zahvati na Ahilovoj tetivi mogu biti poboljšati hod bolesnika s kontrakturama gležnja i očuvanom snagom mišića natkoljenice. Zahvati na kukovima i koljenima se ne preporučuju. Kod djece s DMD radi slabosti mišića, nerijetko se razvija skolioza. Pregled kralježnice treba biti barem jednom godišnje kod pokretnih bolesnika, a smatra se kako je kod iskusnih kliničara dovoljan inspekcijski pregled kralježnice. Ipak, u nejasnim je slučajevima, pogotovo kod djece s povećanom tjelesnom masom, potrebno napraviti radiološke snimke kralježnice. Kod faze rane nepokretnosti (faza 4), operacijski zahvati na stopalu mogu imati učinkovit ishod jer se nakon njih stopalo stavlja u povoljan položaj prilikom položaja u kolicima ili nošenja obuće. Međutim, takvi se zahvati u ovoj fazi uglavnom provode samo na zahtjev bolesnika. Nakon zahvata, preporuča se uporaba ortoza za gležanj i stopalo kako bi se spriječio povratak kontraktura. U ovoj fazi, indikacija za operaciju skolioze smatra se zakrivljenost kralježnice > 20^{o}, dok se korištenje ortoza za kralježnicu ne preporučuje. Još jedan zahvat na kralježnici koji se može provesti kod bolesnika s DMD je stražnja fuzija kralježnice. Time se poboljšava funkcija, sjedeća ravnoteža, a smanjuje se bol. Postupak fuzije kralježnice uključuje stvaranje čvrste kosti između susjednih kralježaka. To se postiže dodavanjem koštanog dijela ili spinalnog implantata što onemogućava bilo kakve

kretnje među kostima. Takvi operativni zahvati preporučuju se nepokretnim bolesnicima koji imaju zakrivljenost kralježnice veću od 20-30^{o}, kod kojih još nije nastupio pubertet i nisu liječeni glukokortikoidima. Glavni cilj kiruških intervencija na kralježnici je prevencija progresije skolize, poboljšanje ravnoteže pri sjedenju i redukcija boli. U fazi kasne nepokretnosti (faza 5) nije preporučljivo provođenje ortopedskih zahvata na gornjim ili donjim ekstremitetima. Ortoped bi trebao jednom godišnje pregledati kralježnicu, a bolesnici s već razvijenom skoliozom svake bi godine trebali napraviti radiološke snimke kralježnice. Prema nekim istraživanjima, stražnja fuzija kralježnice može usporiti progresiju plućnih komplikacija, dok prema drugim, nije utvrđena značajna razlika u smanjenu njihove progresije (14,19).

Budući da bolesnici s DMD imaju gastrointestinalne i nutritivne poteškoće, bitna stavka u liječenju je nutritivna potpora kojom se prevenira preuhranjenost ili malnutricija. Otprije spomenuto, tjelesna masa mijenja se ovisno o progresiji bolesti i terapiji. U početku raste rizik od pretilosti zbog glukokortikoidne terapije koja povećava apetit i uzrokuje zadržavanje natrija i vode, a smanjeno kretanje zbog slabosti mišića dodatno povećava tjelesnu masu. U multidisciplinarnom timu koji brine o bolesniku, uz gastroenterologa, trebao bi biti uključen i nutricionist (6). Pri svakom pregledu, djetetu se treba izmjeriti tjelesna visina i masa i odrediti BMI. Kao dobar nutritivni status smatra se BMI u rasponu između 10. i 85. centile ili primjerena mjera visina-masa. Ukoliko se bolesniku zbog tjelesnih ograničenja ne može izmjeriti visina, koriste se procjene primjerene mase s obzirom na dob. Budući da pojedini bolesnici s DMD imaju izmijenjenu konstituciju tijela, korištenje uobičajenih mjera rasta ponekad nisu prikladne. Osim antropometrijskih mjerenja, nutricionist bi trebao osmisliti jelovnik prema nutritivnim potrebama bolesnika. Bitna je i bliska suradnja nutricionista i fizijatra zbog utjecaja tjelovježbe na tjelesnu masu. Tada fizijatar može napraviti siguran i učinkovit program tjelovježbe kod djece s povećanim rizikom od preuhranjenosti. U kasnijim fazama bolesti, rizik se povećava u korist pothranjenosti. Zbog kontraktura mandibule, javlja se otežano žvakanje i dolazi do progresivne disfagije. Treba voditi računa o adekvatnom unosu tekućine da se spriječi pojava dehidracije, što povećava rizik bubrežne disfunkcije i konstipacije. Pravilna prehrana utječe i na zdravlje kostiju, koje su uglavnom smanjene gustoće zbog glukokortikoidne terapije. Stoga je indicirano jednom godišnje mjeriti razinu serumskog 25-hidroksivitamina D i unosa kalcija izvana. Ukoliko je unos kalcija niži od potreba organizma ili ako razina 25-hidroskivitamina D padne ispod 30 ng/ml, preporuča se njihova nadoknada (20). U kasnijim fazama bolesti, kada je gutanje toliko otežano da onemogućuje

adekvatnu prehranu, razmatra se mogućnost postavljanja gastrostome, što može stabilizirati i poboljšati nutritivni status bolesnika. U indikacije za postavljanje gastrostome ubraja se: malnutricija koja se ne popravlja oralnim unosom kalorijski bogatih nadomjestaka, dijagnoza umjerene ili teške disfagije i nemogućnost adekvatne hidracije. Česta komplikacija je i pojava konstipacije koja se javlja uslijed dehidracije, slabije peristalike crijeva, slabosti trbušnih mišića i nepokretnosti. Kao terapija, najčešće se koriste laksativi kao što je polietilen glikol, magnezij ili laktuloza. U liječenju gastroezofagealnog refluksa koji se javlja zbog poremećenog motiliteta jednjaka, produljenog vremena pražnjenja želuca, skolioze i glukokortikoida, koriste se blokatori histaminskih H2 receptora ili inhibitori protonske pumpe (21).

Budući da su bolesnici s DMD zbog glukokortikoidne terapije izloženi komplikacijama smanjenja rasta, zakašnjelog puberteta i potancijalnog razvitka adrenalne insuficijencije, bitan aspekt skrbi čini endokrinološki nadzor. Cilj endokrinološke skrbi je pratiti rast i razvoj bolesnika te na vrijeme uočiti nedostatak pojedinih hormona i osigurati njihovu nadoknadu. Rast u visinu trebao bi se mjeriti svakih 6 mjeseci do završetka puberteta i dostizanja konačne visine. Visina izmjerena prilikom stajanja najprikladnija je mjera kod pokretnih bolesnika, a treba je pratiti na standardiziranim krivuljama rasta. Kod nepokretnih bolesnika, za izračunavanje može se koristiti raspon ruku, duljina lakatne i goljenične kosti, visina koljena i segmentalno mjerenje visine pri ležećem položaju. Niti jedna od navedenih metoda nije stanardizirana kod populacije s DMD i zahtijeva iskustvo kliničara. Predlaže se svakoj ustanovi odabrati pojedinu metodu radi lakšeg praćenja bolesnika. Usporenje u procesu rasta, definirano kao brzina rasta manja od 4 cm u godini, zahtijeva endokrinološku obradu. Bolesnici čija je visina ispod 3. percentile za dob i spol, zahtijevaju endokrinološku obradu neovisno o brzini rasta. Pretrage za otkrivanje usporenog rasta uključuju testove određivanja razine endokrinih hormona te traganje za drugim uzrocima poremećaja rasta. Malo je podataka koji pokazuju djelotvornost i sigurnost primjene rekombinantnog humanog hormona rasta bolesnicima s DMD. Jedno retrospektivno istraživanje pokazalo je kratkoročnu korist na brzinu rasta, međutim, neki su bolesnici su razvili intrakranijalnu hipertenziju, progresiju skolioze i intoleranciju glukoze. Problem je što ne postoji niti jedna dovoljno velika studija koja može pouzdano utvrditi može li liječenje rekombinantnim humanim hormonom rasta negativno utjecati na mišićnu funkciju. Do pojave novih dokaza u liječenju poremećaja rasta povezanih s DMD, ne preporuča se primjena rekombinantnog humanog hormona rasta. Zakašnjeli pubertet kao posljedica hipogonadizma, javlja se kao komplikacija glukokortikoidne terapije i može imati veliki utjecaj na psihu i kvalitetu života osoba s DMD (6). Endokrinološku obradu

zahtijevaju bolesnici u kojih nije uočen početak puberteta do 14. godine. Za postavljanje dijagnoze hipogonadizma, potrebno je provesti biokemijska mjerenja razine hormona (gonadotropini-FSH i LH, testosteron). Preporuča se napraviti radiološke snimke lijeve šake za procijenu koštane dobi. Nadomjesna terapija testosteronom u liječenju utvrđenog hipogonadizma preporuča se bolesnicima na glukokortikoidnoj terapiji nakon navršene 14. godine (u nekim slučajevima i 12. godine) bez pristutnih znakova puberteta. Potencijalna korist terapije testosteronom na emocionalno i psihičko zdravlje bolesnika premašuje moguće nuspojave, kao što je pojava akni, promjene u ponašanju i zatvaranje epifiza kostiju. U nastojanju da se oponaša fiziološki pubertet, nadomjesna terapija testosteronom treba se započeti niskim dozama i polako ih povećavati tijekom godina do odrasle dobi. Koncentracije testosterona treba pažljivo nadzirati kod svakog bolesnika, uz vrijednosti lipida, hemoglobina, hematokrita i glukoze. U slučaju mogućeg negativnog učinka na funkciju srca, treba se posavjetovati s kliničarem o prekidu terapije ili smanjenju doze (7).

Posebnu pozornost treba posvetiti primarnoj skrbi bolesnika s DMD. Pedijatri u primarnoj praksi ili obiteljski liječnici, najčešće su prve osobe koje se susreću s djetetom prije postavljanja dijagnoze. Bitno je naglasiti da svakom djetetu s mišićnom slabošću treba odrediti razinu serumske kreatin kinaze, i u slučaju visokih vrijednosti uputiti na daljnju obradu neuropedijatru. Nakon postavljanja dijagnoze, neuropedijatar koji vodi dijete s distrofinopatijom tada preuzima ključnu ulogu u koordinaciji skrbi za bolesnika. Njegova zadaća je prvolinijski pristup kod akutnih i kroničnih stanja, koordinacija specijalističkih i subspecijalističkih nadzora, pružanje pouzdanih savjeta, kontinuiteta skrbi te uspostavljanje blagostanja bolesnika i njegove obitelji uz poboljšanje kvalitete života. Odnos s bolesnikom i njegovom obitelji treba biti topao, pun povjerenja i podrške. Obitelji treba pružiti sve potrebne informacije i biti otvoren za njihova pitanja. Liječnik mora biti educiran i svjestan sve većih napredaka, pogotovo u terapijskim postupcima, koji omogućavaju značajno produljenje životnog vijeka i veće kvalitete života bolesnika s DMD, tako da bolesniku i obitelji pruži podršku i optimizam. Što se tiče obrazovanja bolesnika s DMD, veliki broj bolesnika pohađa redovnu nastavu i postiže odlične uspjehe. Zbog tjelesnih poteškoća, pojedini bolesnici u školi imaju asistenta koji im pomaže savladati fizičke poteškoće koje se mogu javiti tijekom školovanja (22). Otprije spomenuto, u sklopu DMD mogu se javljati određene poteškoće pažnje, učenja i socijalizacije. Bitno ih je na vrijeme prepoznati te u skladu s tim, djetetu pružiti pomoć. Stoga se smatra da kod djece s DMD treba provesti testiranje kod neuropsihologa za otkrivanje takvih poteškoća. Obrazovanje se može prilagoditi i provoditi uz asistenta ili po

prilagođenom programu, uz uključenje logopeda i radnih terapeuta. Pri svakom pregledu bolesnika s DMD ne smije se zaboraviti na njegovo psihološko stanje. Bolesniku treba pružiti podršku, a u slučaju pojave anksioznosti, depresivnih raspoloženja ili bilo kakvih poteškoća, obavezno treba uključiti psihologa ili psihijatra. Preporuka je jednom godišnje provesti psihološku obradu mentalnog zdravlja, psihičkog blagostanja i kvalitete života bolesnicima i njihovim obiteljima. U slučaju težih anksioznih smetnji i suicidalnosti, uz psihoterapiju, ponekad se uvode i antidepresivi ili anksiolitici, pri čijoj se uporabi mora konzultirati s kardiologom (23). Bolesniku treba omogućiti socijalizaciju, druženje s vršnjacima i što veću uključenost u svakodnevne aktivnosti s njima. Produljenjem životnog vijeka, sve je veća potreba za što kvalitetnijom tranzicijom skrbi bolesnika iz adolescentne dobi u odraslu dob. Pojam tranzicije odnosi se na više aspekata života, uključujući medicinsku skrb, obrazovanje, transport, svakodnevne aktivnosti i veze s drugima (24). Medicinska skrb trebala bi biti usmjerena na bolesnika, njegove potrebe koje se javljaju progresijom bolesti i smanjenje komplikacija. Bolesniku se trebaju osigurati odgovarajuće prilagodbe životnog prostora koje omogućuju što veću samostalnost, a u obrazovanju, izbor budućeg zanimanja treba prilagoditi željama i mogućnostima bolesnika. Ponekad se znaju javiti poteškoće u razdoblju adolescencije kada mladi imaju sve veću želju za neovisnošću, a mladići s DMD zbog progresije bolesti tada se često moraju i više osloniti na pomoć drugih. Neka intimna pitanja, poput veza i zaljubljenosti, često muče mlade u ovom periodu, što im je ponekad teško podijeliti sa svojom obitelji. Stoga liječnici moraju osigurati odnos povjerenja i olakšati takva pitanja svojih mladih bolesnika tijekom redovnih pregleda. Sami aspekti tranzicije zahtijevaju još mnogo edukacije i preinaka, omogućujući bolesniku i njihovim obiteljima još bolju skrb i kvalitetu života (22,25).

1.9 Genska terapija

Velika prekretnica u liječenju DMD dogodila se u kolovozu 2014. godine, kada je na tržištu lijekova registriran ataluren. Do tada, liječenje DMD bilo je ograničeno samo na suportivnu terapiju (6). Ataluren, trgovačkog imena Translarna® , indiciran je za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene („non-sense“) mutacije u distrofinskom genu u pokretnih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Translarna ® je produkt farmaceutske kompanije iz SAD-a, PTC Therapeutics. Ova kompanija fokusirala se na razvoj oralno

primijenjivih lijekova s malim molekulama koji reguliraju ekspresiju gena. U besmislenoj ili non-sense mutaciji zamjena nukleotida rezultira pojavom kodona koji prerano prekida sintezu proteinskog lanca. Taj preuranjeni stop-kodon u mRNA uzrokuje bolest tako što prekida translaciju prije nego se sintetizira protein pune dužine. Prisutnost besmislene mutacije u distrofinskom genu treba utvrditi genetičkim testiranjem. Glavni razlog za odobrenje atalurena od strane Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency -EMA) bila je činjenica da donosi inovaciju na terapeutsko područje te klinički benefit za rijetku bolest kod koje nije postojala druga dostupna terapija. Ovaj lijek odobren je po shemi tzv. „uvjetnog odobrenja“, što znači da se očekuju dodatni podaci. Europska agencija za lijekove barem će jednom godišnje procjenjivati nove informacije o lijeku te će se tekst opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi. Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja atalurena u jednoj podskupini pedijatrijske populacije u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine starosti s DMD s besmislenom mutacijom. Ataluren omogućuje ribosomalnu translaciju mRNA preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine. Terapije u kojima se djeluje na obnavljanje distrofina, kao što je slučaj s atalurenom, imaju za cilj očuvati postojeću funkciju mišića, čime se stabilizira ili usporava progresija bolesti u bolesnika s DMD. Djelotvornost i sigurnost lijeka Translarna® procijenjeni su u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije s besmislenom mutacijom. Bolesnici su morali imati dokumentiranu potvrdu o prisutnosti besmislene mutacije utvrđenu sekvencioniranjem gena. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je promjena u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48.tjednu. Ostale mjere ishoda uključene u oba ispitivanja bile su vrijeme do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja 6-minutnog testa hoda, promjena u trajanju trčanja/hoda na 10 metara u 48. tjednu, promjena u trajanju uspodna po 4 stube u 48. tjednu te promjena u trajanju silaska niz 4 stube u 48. tjednu.

U Ispitivanju 1 procijenjeno je 174 muških bolesnika u dobi od 5 do 20 godina. Svi su morali imati sposobnost hodanja ≥ 75 metara bez potrebe pomagala tijekom 6-minutnog testa hoda na probiru. Većina bolesnika u svim liječenim skupinama bili su bijelci (90%). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 i primali su ataluren ili placebo 3 puta dnevno (ujutro, u podne i navečer), pri čemu je 57 bolesnika primalo ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg), 60 ataluren u dozi 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg), a 57 je primalo placebo. Nakon završenog ispitivanja, analiza mjere primarnog ishoda pokazala je da su bolesnici koji su primali ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan imali srednje smanjenje od 12,9 m u udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-

minutnog testa hoda, a bolesnici koji su primali placebo imali su srednje smanjenje od 44,1 m u udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna. Stoga, srednja promjena u uočenoj udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je 31,3 m u korist skupine koja je primala ataluren od 40 mg/kg/dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo (p=0,056). Nije bilo razlike između atalurena 80 mg/kg/dan i placeba. Ovi rezultati ukazali su da ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan usporava gubitak sposobnosti hodanja u bolesnika s DMD s besmislenom mutacijom. Analiza vremena do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja u udaljenosti prijeđenoj u 6 minuta pokazala je da je u 26% bolesnika u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan došlo do pregresije u 48. tjednu, u usporedbi s 44% u skupini koja je primala placebo (p=0,0652). Također nije bilo razlike između atalurena 80 mg/kg/dan i placeba. U vremenski mjerenim testovima funkcije, testovima vremena trčanja/hodanja na 10 metara, vremena potrebnog za uspinjanje uz 4 stepenice te vremena silaženja niz 4 stepenice, bolesnici liječeni atalurenom pokazali su manje povećanje vremena koje je potrebno za trčanje/hodanje na 10 metara, uspinjanje uz 4 stepenice te silaženje niz 4 stepenice, ukazujući na usporavanje progresije DMD s besmislenom mutacijom u odnosu na placebo. Ataluren treba primjenjivati peroralno svaki dan u 3 doze (ujutro, u podne i navečer). Preporučeni intervali doziranja su 6 sati između jutarnje i podnevne doze i 6 sati između podnevne i večernje doze, kao i 12-satni interval između večernje i prve doze narednog dana. Preporučena dnevna doza je 10 mg/kg tjelesne mase ujutro, 20 mg/kg tjelesne mase u podne te 40 mg/kg tjelesne mase navečer kako bi se dobila ukupna dnevna doza od 40/mg/kg tjelesne mase na dan (26). The STRIDE (Strategic Targeting of Registries and International Database of Excelence) Registry ime je studije u tijeku koja promatra učinke atalurena kod bolesnika u 11 europskih zemalja i Izraelu. Smatra se prvim većim prikupljanjem i analiziranjem podataka nakon registracije Translarne® na tržište. Bolesnici na terapiji Translarnom® bit će praćeni tijekom 5 godina od datuma uključenja u studiju. Zadnji datum uključenja bio je 9.srpnja 2018.godine. Učinkovitost terapije mjerit će se temeljem parametara neuromuskularne, srčane i plućne funkcije, a također i obuhvaćanjem gastrointestinalne, muskuloskeletne i psihosocijalne skrbi. Svaka tri mjeseca bolesnicima će se biti podvrgnuti kliničkom pregledu (30). STRIDE predstavlja partnerstvo sklopljeno između TREAT- NMD-a i PTC Therapeutics-a, a vodi ga Upravni odbor koji se sastoji od stručnjaka u istraživanju DMD (27). Također, PTC Therapeutics podnio je zahtjev za ekstenzijom indikacija primjene Translarne® i kod bolesnika koji nisu samostalno pokretni (28). U rujnu 2016., Uprava za hranu i lijekove (the US Food and Drug Administration -FDA) odobrila je primjenu eteplirsena,

trgovačkog naziva Exondys 51®. Eteplirsen je indiciran za liječenje osoba s DMD kao posljedicu mutacije u egzonu 51, što obuhvaća otprilike 13% osoba s DMD. Koristi kod osoba čije mutacije dovode do pomaka okvira čitanja i sinteze disfunkcionalnog distrofina. Sarepta Therapeutics, globalna biotehnološka kompanija iz SAD-a koja se bavi genetičkim istraživanjima i lijekovima za rijetke bolesti, zaslužna je za plasiranje eteplirsena na tržište. Eteplirsen se temelji na morfolin fosforodiamidat oligomeru (phosphorodiamidat morpholin oligomer PMO), oligomeru koji se koristi za modifikaciju genske ekspresije. PMO su kratki, jednolančani analozi DNA molekule, građeni od morfolinskih prstenova povezanih fosfodiamidatnim vezama, a vežu se na komplementarne sekvence ciljne mRNA. PMO omogućuje preskakanje egzona 51, ispravljajući time okvir čitanja. Rezultat je sinteza kraćeg, ali funkcionalnog distrofina. Primjena lijeka provodi se intravenskim putem. Na istom principu temelji se i golodirsen, lijek odobren od strane FDA u prosincu 2019., trgovačkog imena Vyondys 53®, a razlika je u tome što se koristi kod bolesnika s mutacijom na egzonu 53. Iako je u nekoliko randomiziranih kliničkih pokusa došlo do porasta sinteze funkcionalnog distrofina, sigurnost eteplirsena još se istražuje. Europska agencija za lijekove odbila je uvjetno odobrenje stavljanja eteplirsena na europsko tržište dok se dodatno ne istraži dobrobit i sigurnosni profil lijeka. U tijeku su studije koje proučavaju lijekove koji se temelje na anti-upalnim i antioksidativnim molekulama, čimbenike za redukciju mišićne fibroze i lijekove za poboljšanje funkcije mitohondrija. Veliku nadu pružaju i studije o mikrodistrofinskoj terapiji koje su u fazama istraživanja te je potrebno još neko vrijeme za deteljnije informacije o točnom mehanizmu, učinkovitosti i sigurnosti (29).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi pravodobnost dijagnosticiranja Duchenneove mišićne distrofije, dijagnostički tijek i terapijske postupke kod naših ispitanika s obzirom na smjernice i podatke u literaturi.

2. Odrediti vrijednosti parametara koji su najčešći uzroci komplikacija bolesti kod bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom: parametri srčane i plućne funkcije, indeks tjelesne mase i gustoću kostiju.

3. Prikazati motoričke sposobnosti kod bolesnika na genskoj terapiji atalurenom.

Hipoteza: Dijagnostički i terapijski postupci u skrbi bolesnika s Duchennovom mišićnom distrofijom liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split na razini su prema svjetskim smjernicama.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ispitanici

Ispitanici su bolesnici liječeni u Odjelu neurologije u sklopu Klinike za dječje bolesti KBC-a Split, s prebivalištem na dalmatinskom području.
Kriterij uključenja bila su djeca do 19 godina starosti liječena u Odjelu neurologije Klinike za dječje bolesti KBC-a Split, koja imaju mutaciju u distrofinskom genu potvrđenu genetičkim testiranjem. Kriterij isključenja bila su sva djeca bez prisutne mutacije u genu za distrofin.

3.2 Ustroj istraživanja

Provedeno je presječno i retrospektivno istraživanje, a prema obradi podataka opisno.

3.3 Opis istraživanja

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije izdvojeni su bolesnici s utvrđenom mutacijom u distrofinskom genu, njihova dosadašnja medicinska dokumentacija i kontakti. U sklopu presječnog istraživanja, telefonskim putem kontaktirani su roditelji svakog bolesnika, uz njihov pristanak za sudjelovanje i uvid u medicinsku dokumentaciju njihovog djeteta. Kroz razgovor, roditelji su zamoljeni za informacije o stanju i funkcijama djeteta prije potvrđene dijagnoze, kao i o slijedu događaja kojima se posumnjalo na distrofinopatiju. Naglasak je bio na informacije sadašnjem stanju i svakodnevnom funkcioniranju djeteta te detaljnije informacije o provođenju farmakološke terapije i ostalih terapijskih postupaka. Noviju medicinsku dokumentaciju određenih specijalističkih pretraga koju roditelji nisu stigli dostaviti mentorici, poslali su putem elektroničke pošte. Podaci o bolesnicima, njihovim kliničkim karakteristikama, dijagnostičkom pristupu i terapiji, uspoređeni su s podacima iz dostupne literature.

3.4 Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-

106/12). Istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.-2013.). Pristupnica i njezina mentorica uputile su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem pod brojem 500-03/20-01/82.

3.5 Statistička obrada

U ovoj studiji riječ je o deskriptivnoj statističkoj obradi zbog malog broja ispitanika. Budući da se radi o podacima ispitanika s rijetkom bolešću, bilo je bitno prikazati vrijednosti promatranih parametara za svakog pojedinog ispitanika.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 9 bolesnika s utvrđenom mutacijom u genu za distrofin. Budući da se radi o bolesti koja se nasljeđuje X- vezano recesivno, svi bolesnici su muškog spola. Od 9 bolesnika, 8 dječaka ima dijagnosticiranu Duchenneovu mišićnu distrofiju, dok 1 ima Beckerovu mišićnu distrofiju (Tablica 1.)

Tablica 1. Prikaz ispitanika prema sadašnjoj dobi, dijagnozi, dobi pri postavljanju dijagnoze, tipu mutacije te metodi potvrde dijagnoze

Broj bolesnika	Dob (god.i mj.)	Gowersov znak	Dijagnoza*	Dob pri postavljanju dijagnoze (god.)	Tip mutacije	Metode potvrde dijagnoze
1	4 god. i 8mj.	-	DMD	2	duplikacija egzona 15 i 16	MLPA
2	7 god i 2 mj.	+	DMD	5	delecija egzona 5-7	MLPA
3	7 god. i 10 mj.	-	DMD	3	delecija egzona 45-51	MLPA
4	8 god. i 10 mj.	+	DMD	6	besmislena mutacija egzona 43	biopsija mišića, sekvencioniranje gena
5	12 god. i 6 mj.	+	DMD	6,5	„frame shift“ delecija egzona 65 i 67	biopsija mišića, MLPA, sekvencioniranje gena
6	13 god. i 4 mj.	-	BMD	11	duplikacija egzona 15 i 16	biopsija mišića, MLPA
7	15 god. i 1 mj.	+	DMD	3,5	delecija egzona 51	biopsija, MLPA
8	17 god. i 8 mj.	+	DMD	5	besmislena mutacija egzona 18	biopsija mišića, MLPA, sekvencioniranje gena
9	18 god. i 6 mj.	+	DMD	4,5	duplikacija egzona 19-43	biopsija mišića, MLPA

* DMD – Duchenneova mišićna distrofija, BMD- Beckerova mišićna distrofija, MLPA- metoda istovremenog umnažan ja vezanih proba (engl. *Multiplex Ligation-depend Probe Amplification*)

Od 9 ispitanika, 4 ih spada u skupinu predškolske djece i predadolescenata (4-12) godina, dok u skupinu adolescenata (12-19) godina spada 5 ispitanika. 3 od 9 ispitanika nemaju

pozitivan Gowersov znak. Kod ispitanika s DMD, dob pri postavljanju dijagnoze bila je u rasponu između 2 - 6,5 godina, dok je kod ispitanika s BMD dijagnoza postavljena znatno kasnije, u dobi od 11 godina. Promatrajući tipove mutacija među ispitanicima, najzastupljenije su delecije (4 ispitanika), zatim duplikacije (3 ispitanika) i točkaste mutacije (2 ispitanika). Što se tiče genetičkih testova i potrebe za biopsijom mišića, kod 3 ispitanika dijagnoza je potvrđena samo na temelju MLPA testa, dok je kod 7 ispitanika uz MLPA test, za potvrdu dijagnoze bila potrebna i biopsija mišića. Kod 3 ispitanika napravljeno je i sekvencioniranje distrofinskog gena.

Tablica 2. Prikaz ispitanika prema mogućnosti samostalnog kretanja i vremenu proteklom od potvrde dijagnoze

Broj bolesnika	**Sadašnja pokretnost**	**Vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze (godine)**	**Dob pri korištenju kolica (godine)**
1	samostalno pokretan	2,5	-
2	samostalno pokretan	2	-
3	samostalno pokretan	5	-
4	samostalno pokretan	2,5	-
5	nije samostalno pokretan	6	8,5
6	samostalno pokretan	2	-
7	samostalno pokretan	11,5	-
8	nije samostalno pokretan, očuvana funkcija ruku	12,5	14
9	nije samostalno pokretan	14	16

Tablicom 2. prikazana je sposobnost samostalnog kretanja ispitanika. Od 9 ispitanika, 6 ih ima sposobnost samostalnog kretanja, dok je 3 potrebno korištenje kolica. Od 3 ispitanika koji nisu

samostalno pokretni, 1 ima očuvanu funkciju ruku i može samostalno upravljati kolicima (Tablica 2.).

Tablica 3. Prikaz plućne funkcije ispitanika dobivene spirometrijom i korištenje metoda asistirane ventilacije

Bolesnik	FVC	FEV1	Asistirana ventilacija
1	nema podataka	nema podatka	ne koristi
2	94%	110%	ne koristi
3	101%	109%	ne koristi
4	95%	105%	ne koristi
5	nema podatka	nema podatka	da- NIV tijekom noći
6	80%	95%	ne
7	80%	86%	ne
8	97%	106%	ne
9	48%	52%	Da- NIV tijekom noći, metode potmomognutog kašlja pomoću mehaničkog insuflatora/eksuflatora 3xdnevno

*NIV- neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom

Od parametara plućne funkcije, promatrali smo vrijednosti FEV1 i FVC-a izmjerene spiromterijom (Tablica 3.). Mjerenja brzine protoka i plućnih volumena služe za razlikovanje restriktivnih od opstruktivnih bolesti pluća, za određivanje težine bolesti procjenu terapijskog odgovora. Forsiranom spirometrijom određuje se kvantitativno inspiratorni i ekspiratorni protok zraka. Forsirani vitalni kapacitet (FVC) označava ukupni volumen izdahnutog zraka, dok forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV1) ounačava volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi. Normalne vrijednosti parametara ventilacije su FVC iznad 80% i FEV1 iznad

70-80%. Dvojica ispitanika razvila su kroničnu respiracijsku insuficijenciju. Također, promatrali smo korištenje i vrstu asistirane ventilacije.

Tablica 4. Prikaz srčane funkcije bolesnika i korištenje farmakološke terapije u cilju poboljšanja srčane funkcije

Bolesnik	Ejekcijska frakcija	Ultrazvuk srca	Terapija ACE-inhibitorima
1	67%	uredan	ne
2	68%	uredan	ne
3	67%	uredan	ne
4	65%	uredan	ne
5	69%	uredan	ne
6	67%	uredan	ne
7	69%	uredan	ne
8	70%	uredan	da- enalapril
9	65%	prisutni znakovi kardiomiopatije, hipokinezija septuma, hiperehogenost vrška, blaga mitralna insuficijencija	da-enalapril

U Tablici 4. prikazana je procjenu srčane funkcije prema kardiološkim nalazima ejekcijske frakcije (EF) i ultrazvuka srca. Ejekcijska frakcija predstavlja udio volumena na kraju dijastole koji se istisne svakom kontrakcijom srca. Urednim se smatraju vrijednosti EF između 55% i 70%. Svi ispitanici imali su uredne vrijednosti EF. 8 ispitanika imalo je uredan ultrazvuk srca, dok je 1 ispitanik razvio znakove kardiomiopatije. Terapiju inhibitorima angiotenzin konvertaze (ACE inhibitorima) primaju 2 ispitanika, a obojica primaju enalapril.

Tablica 5. Prikaz indeksa tjelesne mase ispitanika

Bolesnik	Indeks tjelesne mase (BMI)
1	17,23
2	16,00
3	20,30
4	17,76
5	11,57
6	21,85
7	19,29
8	19,47
9	14,01

S obzirom da većina bolesnika prima glukokortikoidnu terapiju, a i sama progresija bolesti utječe na mišićnu, a time i tjelesnu masu, izračunali smo svim ispitanicima indeks tjelesne mase (Tablica 5.).

Tablica 6. Prikaz glukokortikoidne terapije ispitanika, nadomjesne terapije za smanjenje osteoporoze te parametara mineralne gustoće kostiju

Bolesnik	**Terapija glukortikoidima**	**Terapija dodatkom vitamina D**	**Terapija dodatkom kalcija**	**Terapija bifsofonatima**	**Mineralna gustoća kostiju *BMD kralježnice (L1-L4) (g/cm^2)**	**Z-score**
1	deflazacort 18 mg	trenutno pauzira	ne	ne	nije provedena pretraga	nije provedena pretraga
2	deflazacort 24 mg	ne	ne	ne	nema podatka	-0,6
3	ne	ne	ne	ne	nije provedena pretraga	nije provedena pretraga
4	deflazacort 24 mg	da	ne	ne	0,501	-0,9
5	ne	ne	ne	ne	0,377	-4,3
6	ne	ne	ne	ne	0,687	-0,4
7	deflazacort 40 mg	da	da	ne	0,577	-2,0
8	deflazacort 37,5 mg	da	ne	ne	0,677	-2,1
9	deflazacort 40 mg	da	ne	da	1,069	+0,4

BMD- bone mineral density;

Na glukokortikoidnoj terapiji ukupno je 6 ispitanika i svi primjenjuju deflazacort. Primjena i doza glukokortikoidne terapije, uzimanje dodataka vitamina D, kalcija, terapija bisfosfonatima te parametri mineralne gustoće kostiju prikazani su u Tablici 6. Trenutno 4 ispitanika uzima dodatak vitamina D, dok 1 ispitanik uz vitamin D uzima i kalcij. Promatrali smo gustoću kostiju izmjerenu denzitometrijom, jer se ijatrogena osteoporoza smatra čestom nuspojavom glukokortikoidne terapije. Z vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD od prosječne koštane mase osoba iste dobi izraženo u standardnim devijacijama. Smatra se kako i vrijednosti iznad -2 mogu dovesti do patoloških fraktura. Kod naših ispitanika 3 ih ima Z vrijednost ≤ -2. Samo jedan ispitanik prima terapiju bisfosfonatima.

Tablica 7. Prikaz ispitanika na genskoj terapiji atalurenom

*Bolesnik br.	Tip i lokacija mutacije	Sadašnja dob	Dob na početku terapije	Sposobnost kretanja na početku terapije	Sadašnja sposobnost kretanja
4	besmislena mutacija egzona 18	8 god. i 10 mj.	8 god. i 2 mj.	samostalno pokretan	samostalno pokretan
8	besmislena mutacija egzona 43	17 god. i 8 mj.	11 god.	samostalno pokretan	kretanje uz pomoć kolicima, ali uz očuvanu funkciju ruku

*Redni broj bolesnika iz Tablice 1.

Dvojica ispitanika s utvrđenom besmislenom mutacijom u distrofinskom genu primaju gensku terapiju atalurenom. Ukupna dnevna doza terapije atalurenom prema smjernicama iznosi 40 mg/kg podijeljenih u 3 doze tijekom dana. Tipovi i lokacije mutacija, sadašnja dob, dob na početku terapije, sposobnost kretanja na početku terapije i sadašnja sposobnost kretanja ispitanika prikazane su u Tablici 7.

5. RASPRAVA

Bolesnici s distrofinopatijama, Duchenneovom i Beckerovom mišićnom distrofijom, uz osnovnu progresivnu slabost skeletnih mišića, razvijaju komplikacije i ostalih organskih sustava koje značajno doprinose pogoršanju kliničkog stanja. Multidisciplinarnom skrbi, prolongiran je životni vijek pacijanata s DMD, a razvoj subspecijalističkih grana omogućio je poboljšanje dijagnostičkih metoda i liječenja (6). Samim time, omogućila se prevencija, rano prepoznavanje i liječenje komplikacija bolesti koje se mogu predvidjeti. Potreba za reorganizacijom preporuka proizašla je i iz činjenice da dulji životni vijek podrazumijeva dodatnu skrb i praćenje bolesnika prilikom tranzicije iz djetinjstva u odraslu dob. Nadalje, terapijske mogućnosti u zadnjih nekoliko godina izrazito su napredovale, a u nastajanju su nove genetske i molekularne terapije (30).

Pravodobno postavljena dijagnoza temelj je skrbi bolesnika s distrofinopatijama, čime se omogućuje bolja kvaliteta života. Dob u kojoj je postavljena dijagnoza našim ispitanicima u rasponu je od 2 do 6,5 godina, što približno odgovara podacima iz literature (3-5 godina). Prilikom uzimanja heteroanamneze od roditelja ispitanika, simptomi nekih ispitanika manifestirali su se dosta ranije, otpilike između 15.-18. mjeseca života, kao zakašnjeli početak samostalnog hoda, česti padovi i zamor pri uspinjanju stepenicama, a često su pogrešno interpretirani kao nespretnost. Kod 4 naših ispitanika, dijagnoza se otkrila slučajno, na temelju povišenih jetrenih enzima (ALT, AST). Stoga je bitno pri bilo kojem znaku slabosti mišića ili nespretnosti, uz jetrene enzime obavezno odrediti razinu serumske kreatin kinaze i uputiti bolesnika neuropedijatru. Kod ispitanika s Beckerovom mišićnom distrofijom, zbog blažeg deficita distrofina, dijagnoza je potvrđena znatno kasnije, s 11 godina života, što potvrđuje podatke iz literature. Također, kod ispitanika s BMD nije pozitivan Gowersov znak. Kod najmlađeg ispitanika s DMD od 4 godine i 8 mjeseci ni kod ispitanika od 7 godina i 10 mjeseci koji ne pokazuju jasne simptome DMD nije pozitivan Gowersov znak (2).

Za sada, glavna dostupna terapija bolesnicima koji nisu kandidati za gensku terapiju jest terapija glukokortikoidima i fizikalna rehabilitacija (6). U randomiziranim kliničkim ispitivanjima, dokazano je kako glukokortikoidi poboljšavanju mišićnu snagu i funkciju od 6 mjeseci do 2 godine. Dugoročna korist liječenja još je nejasna i mora se odvagnuti s obzirom na nuspojave (10,31).

Samostalno je pokretno 6 ispitanika, dok 3 nemaju sposobnost samostalnog kretanja, a kreću se uz pomoć kolica. Od 3 ispitanika u kolicima, najraniji gubitak samostalne pokretnosti imao je ispitanik u dobi od 8,5 godina, dok je dob preostale dvojice bila 14 i 16 godina. Taj rani gubitak samostalne pokretnosti može se tumačiti izostankom terapije glukokortikoidima. Od 3

ispitanika koji nisu samostalno pokretni, 1 ispitanik ima mogućnost samostalnog upravljanja kolicima zbog očuvane funkcije ruku, dok preostala 2 ispitanika zahtijevaju pomoć pri upravljanju kolicima (2).

Redovito provođenje fizikalne terapije prema preporukama fizijatra i pod nadzorom fizioterapeuta, ključno je za što dulje očuvanje mišićne mase, sprečavanje atrofije mišića i kontraktura zglobova. Svi naši ispitanici redovito provode fizikalnu terapiju. Bitno je naglasiti da intenzitet fizikalne terapije i tjelovježbe treba biti u skladu s kliničkim stanjem bolesnika, jer je kod dvojice ispitanika zbog pretjerane tjelesne aktivnosti došlo do kratkotrajnog pogoršanja motoričkog stanja. Kod grupnih fizikalnih terapija koje uključuju bolesnike s različitim dijagnozama, prethodno treba informirati provoditelje terapije o ograničenjima intenziteta terapije kod bolesnika s DMD. Prema tjelesnim mogućnostima, imajući u obzir kliničko stanje pojedinog bolesnika, djeci i mladićima s DMD treba omogućiti igru i aktivnosti s vršnjacima, što doprinosi osjećaju uključenosti i socijalnim vještinama. U našoj studiji, ispitanici u skladu sa svojim mogućnostima, uključeni su aktivnosti poput plivanja, nogometa, rukometa i boćanja, ovisno o vlastitim željama. Otprije spomenuto, plivanje je prema dosadašnje provedenim studijama procjenjena kao najsigurnija tjelesna aktivnost kod djece s DMD (6).

Slabljenjem respiratorne muskulature, dolazi do postupnog pogoršanja plućne funkcije i adekvatne izmjene plinova. Respiratorne komplikacije glavni su uzrok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika s DMD (10, 16). Prema studijama objavljenim u Lancetu, osim određivanja vrijednosti FVC i FEV1 pri spirometriji, preporučeno je i određivanje maksimalnog tlaka u inspiriju i ekspiriju (MIP i MEP), vršnog protoka u kašlju (PCF), kapnografije i polisomnografije (2, 27). Zbog različite dobi i kliničkih stanja ispitanika, nije se kod svih provodilo određivanje svih navedenih parametara pa su u rezultatima prikazane samo vrijednosti FEV1 i FVC-a. Kod 2 ispitanika došlo je do razvoja kronične respiracijske insuficijencije. Obojica koriste ne-invazivnu noćnu ventilaciju pod pozitivnim tlakom, dok jedan ispitanik uz NIV koristi i metode potpomognutog kašlja pomoću insuflatora i eksuflatora. U retrospektivnoj studiji koju je provodila Gomez-Merino, dokazana je prolongacija životnog vijeka i smanjena potreba za traheotomijom kod bolesnika koji su koristili kombinaciju NIV i metoda potpomognutog kašlja. Svim roditeljima savjetovano je provođenje vježbi disanja i iskašljavanja uz redovitu fizikalnu terapiju, s ciljem postizanja adekvatne ventilacije pluća kojom se izbjegava nakupljanje sluzi i razvitak respiratornih infekcija (32).

Kardiološke komplikacije drugi su najčešći uzroci mortaliteta i morbiditeta bolesnika s DMD (2). Redoviti pregledi kardiologa, s učestalošću ovisnom o kliničkom stanju bolesnika, temelj su kardiološke skrbi bolesnika s DMD. Za procjenu srčane funkcije kod naših ispitanika određivala se ejekcijska frakcija, EKG te neizostavni ultrazvuk srca. Ejekcijska frakcija zadovoljavajuća je kod svih bolesnika, a ultrazvuk srca kod jednog ispitanika pokazuje znakove kardiomiopatije, uz urednu segmentnu građu srca. Prema preporukama iz literaure, terapiju ACE- inhibitorima treba započeti prije znakova srčanog zatajenja zbog njihove protektivne uloge na remodelaciju srca. 2 naših ispitanika primaju terapiju ACE inhibitorima (14).

Prema podacima iz literature, gastroenterološke tegobe kod bolesnika s DMD javljaju otprilike u razdoblju adolescencije. Najčešće se javlja disfagija kao posljedica kontrakura mandibule, konstipacija kao posljedica usporrene peristaltike te dispepsija zbog produljenog vremena pražnjenja želuca (6). U našoj studiji, 2 ispitanika imala su gastroenterološke smetnje u zadnjih nekoliko godina, jedan ispitanik imao je bolove u trbuhu, pojavu učestalih stolica koje su se izmjenjivale periodično s razdobljima konstipacije, dok su se kod drugog pojavili simptomi dispepsije. Kod oba ispitanika bila je riječ o prolaznim tegobama koje su uspješno tretirane farmakološkom terapijom (antidijaroici, laksativi) i prilagođenom prehranom. Indeks tjelesne mase kod ispitanika pokazao je proturječnost prema podacima iz literature kod pojedinih bolesnika (21). Naime, prema provedenim istraživanjima kod pokretnih bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji, indeks tjelesne mase uglavnom je viši od preporučenog zbog povećanog apetita te retencije soli i vode. U našem istraživanju, niti jedan ispitanik nema povišen indeks tjelesne mase. Naprotiv, 3 ispitanika na glukokortikoidnoj terapiji mlađih od 10 godina imaju snižen indeks tjelesne mase. Jedno od objašnjenja moglo bi biti primjena deflazacorta umjesto prednizona koji prema studijama uzrokuje smanjen prirast tjelesne mase. Također, u toj životnoj dobi djeca su prilično razigrana i prate svoje vršnjake u igri što uključuje učestalu tjelesnu aktivnost. Preporučen indeks tjelesne mase imaju 4 ispitanika. Od njih 4, dvojica nisu na terapiji glukokortikoidima. Prema literaturi, indeks tjelesne mase često je snižen kod adolescenata s DMD zbog poteškoća gutanja i probavnih tegoba. To nije slučaj kod dvojice ispitanika u adolescentnoj dobi s urednim indeksom tjelesne mase. Međutim, kod dvojice adolescenata došlo je do razvoja teške pothranjenosti i izrazito niskog indeksa tjelesne mase. Jedan od njih je na glukokortikoidnoj terapiji. Obojica nemaju poteškoća prilikom žvakanja hrane te se nutritivni status kod njih nastoji popraviti primjenom specijaliziranih dodataka enteralnoj prehrani.

Jedna od najčešćih nuspojava glukokortikoidne terapije, zlatnog standarda u liječenju DMD, jest smanjenje gustoće kostiju. Prema studiji koju je provodila Bachrach, procjenjeno je da otprilike 20-25% bolesnika s DMD liječenih glukokortikoidima dožive patološku frakturu dugih kostiju, što dovodi do ranijeg gubitka samostalne pokretnosti. Bian i suradnici u svom istraživanju uspoređivali su 3 skupine bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji, bolesnike s DMD, sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i osteogenesis imperfecta (OI). Bolesnici s DMD imali su najniže razine vitamina D u usporedbi s bolesnicima sa SLE i OI unatoč nadomjesnoj terapiji, što govori u prilog pojačavanju doze vitamina D u suradnji s endokrinologom. Od 6 naših ispitanika na glukokortikoidnoj terapiji, 5 ih uzima nadomjesnu terapiju vitaminom D u obliku kapi, dok 1 uzima i nadomjesnu terapiju kalcijem (20). Iako je prema preporukama objavljenim u Lancetu, denzitometrija postala samo dopunska pretraga u određivanju rizika za patološke frakture i posljedično deformitete te se prednost daje rendgenskim snimkama kralježnice, kod nas se to još rutinski ne provodi. U našoj studiji prema vrijednostima denzitometrije, 2 ispitanika imaju osteopeniju, dok jedan ispitanik ima osteoporozu unatoč tome što nije na glukokortikoidnoj terapiji. Jedan ispitanik pokazuje osteoporotične promjene femura, dok su vrijednosti BMD kralježnice zadovoljavajuće, što se može objasniti primjenom terapije bisfosfonatima. Niti jedan od naših ispitanika nije imao frakture dugih kostiju. Uspoređujući podatke o patološkim frakturama treba uzeti u obzir veličinu ove studije (14).

Genska terapija kao uzročna terapija DMD velika je prekretnica u liječenju i smatra se terapijom koja će budućnosti postati zlatni standard u liječenju distrofinopatija. Za sada, genska terapija dostupna je za liječenje određenih tipova mutacija, kao što su besmislene mutacije. Dvojica ispitanika u našoj studiji s besmislenom mutacijom utvrđenom genetičkim testiranjem primaju terapiju ataluronom. Jedan od ispitanika bio je uključen u kliničko istraživanje PTC-124-GD-020e-DMD koje je sada završeno (26). U prvoj fazi nije se znalo uzima li placebo ili lijek u trajanju od godinu i pol dana, da bi se kasnije utvrdilo da je za vrijeme cijelog istraživanja primao ataluren kojeg uzima i danas. Bolesnik je tri godine prije početka kliničkog istraživanja počeo uzimati glukokortikoidnu terapiju deflazacortom u dozi od 30 mg, a nakon studije doza je podignuta na 37,5 mg. Prilikom ulaska u studiju s 11 godina života bio je samostalno pokretan, a u kolicima je završio s otprilike 14 godina. Bitno za istaknuti je činjenica da unatoč nemogućnosti samostalnog pokretanja, ispitaniku se očuvala funkcija ruku, čime je omogućeno samostalno pokretanje kolica, održavanje osobne higijene, oblačenje i hranjenje, što je veoma bitan aspekt u održavanju što većeg stupnja samostalnosti i bolje

kvalitete života. Održana funkcija ruku općenito se smatra superiornijom u odnosu na funkciju nogu. Ako se usporedi kliničko stanje ispitanika s podacima iz literature koji govore o progresiji bolesti, vidljiv je učinak atalurena na usporavanje progresije. Otprije spomenuto, primjena atalurena izdana je po modelu „uvjetnog odobrenja“ i prošlo je relativno malo vremena od kada je registriran da bi se mogli znati svi učinci i brzina djelovanja. Iako je primjena atalurena lijek indicirana kod pokretnih bolesnika starijih od 2 godine, naš ispitanik primjer je učinka i dobrobiti primjene lijeka i kod bolesnika koji više nemaju sposobnost samostalnog kretanja, što ide u prilog zahtjevu PTC Therapeutics-a za proširenjem indikacija, tj. primjene atalurena i kod nepokretnih bolesnika (28). Kod drugog ispitanika, primjena atalurena započela je u ranijoj životnoj dobi, s 8 godina i 2 mjeseca. Ispitanik nije bio uključen u istraživanje, već je počeo primati terapiju nakon registracije lijeka. Ispitanik uzima glukokortikoidnu terapiju deflazacortom u dozi od 4x6 mg dnevno. Učinke atalurena na usporavanje progresije bolesti kod ovog ispitanika još treba istražiti, budući da se radi o kratkom vremenu uzimanja terapije (8 mjeseci) i pokretnom dječaku u predadolesentnoj dobi. Još su neke studije genske terapije u tijeku, a odobrenja pojedinih lijekova razlikuju se ovisno o državama. Velike nade polažu se u mikro-distrofinske studije koje su trenutno u tijeku i koje bi omogućile uzročno liječenje svim bolesnicima s distrofinopatijama, neovisno o vrsti mutacije (29).

Što se tiče nedostataka ovog istraživanja, glavnim se smatra mali broj ispitanika, što se moglo pretpostaviti jer se radi o rijetkoj bolesti, s prebivalištem ispitanika samo na području Dalmacije. Također, nedostatak je i to što je dob ispitanika bila ograničena, jer su u istraživanje uključeni samo ispitanici do 19. godine života pa se nije mogao staviti veliki naglasak na sami postupak tranzicije pacijenata s DMD i svakodnevno funkcioniranje u odrasloj dobi. Kako je riječ o ispitanicima različite životne dobi, određene parametre nismo mogli uspoređivati jer neke pretrage nisu provedene kod mlađih ispitanika. Budući da ispitanici međusobno imaju različite tipove i lokacije mutacija u distrofinskom genu, one se prezentiraju različitim stupnjem težine kliničke slike pa se također određeni parametri koji upućuju na brzinu progresije bolesti ne mogu dovoljno dobro usporediti.

6. ZAKLJUČCI

1. U Klinici za dječje bolesti KBC-a Split liječi se 9 ispitanika s distrofinopatijama. Dob pri dijagnozi bila je u rasponu između 2 i 6,5 godina kod Duchenneove i 11 godina kod Beckerove mišićne distrofije. Ukupno 3 dijagnoze potvrđene su isključivo MLPA metodom genetske analize, kod 6 ispitanika provedena je biopsija mišića, a kod 3 ispitanika uz biopsiju napravljeno je i sekvencioniranje gena. Terapijski je pristup kod svih bolesnika multidisciplinarnan.

2. Vrijednost ejekcijske frakcije uredna je kod svih ispitanika, a ultrazvuk srca pokazuje znakove kardiomiopatije kod 1 ispitanika. Kroničnu respiracijsku insuficijenciju razvilo je 2 ispitanika i koriste metode asistirane ventilacije (NIV, metode potpomognutog kašlja). 2 ispitanika ima znakove teške pothranjenosti prema indeksu tjelesne mase. Rizik od patoloških fraktura zbog smanjene gustoće kostiju ima 4 ispitanika.

3. Dvojica ispitanika na genskoj su terapiji atalurenom. Jedan ispitanik od 8 godina i 10 mjeseci još uvijek je samostalno je pokretan (8 mjeseci uzimanja terapije), dok bolesnik u dobi od 17 godina i 8 mjeseci više nije samostalno pokretan (6,5 godina uzimanja terapije), ali ima očuvanu funkciju ruku. To upućuje na dobrobit terapije atalurenom i kod bolesnika koji nisu samostalno pokretni.

Prema rezultatima, potvrđena je hipoteza ovog istraživanja, liječenje bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split, u velikoj mjeri odgovaraju skrbi prema svjetskim smjernicama.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Mardešić D. Neuromuskularne bolesti U: Mardešić D i Barić I. Pedijatrija.8.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 1016-9.
2. Kuzmanić Šamija R, Mišićne distrofije-dijagnostika i terapija. Paediatr Croat. 2013; 57 (Supl 1): 57-65.
3. Emery AE. Muscular dystrophy into the new millennium. Neuromuscul Disord. 2002; 12 (4): 343-9.
4. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L i sur. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;1:77-93.
5. Ryder S, Leadley RM, Amstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T i sur. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. Orphanet J Rare Dis. 2017;1:79.
6. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D i sur. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;3:251-67.
7. Stein REK, Jessop DJ. Functional status II(R): a measure of child health status. Medical Care. 1990;11:1041-55.
8. Birnkrant DJ, Bushby KMD, Amin RS, Bach JR, Bendit JR, Eagle M i sur. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. Pediatr Pulmonol. 2010;8:739-48.
9. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D i sur. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Circulation. 2015;18:1590-8.
10. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016;5:465–72.
11. Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, Pane M, Deconick N, Messina S i sur. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. Dev Med Child Neurol. 2016;1:77-84.
12. Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, Spitali P, Ginjaar LB, Wokke BH i sur. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy: quantitative MRI in DMD brain. Ann Neurol. 2014;3:403-11.

13. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR i sur. Efficacy and safety of Deflazacort vs Prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2016;20: 2123-31.
14. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A i sur. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018;4:347-61.
15. Sawnani H, Thampratankul L, Szczesniak RD, Fenchel MC, Simakajornboon N. Sleep disordered breathing in young boys with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr. 2015;3:640-5.
16. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, Boitano LJ, Carter ER, Cwik VA i sur. American college of chest physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. Chest. 2007;6:1997-86.
17. Chenard AA, Becane HM, Tertain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. Neuromuscul Disord. 1993;3:201-6.
18. Amodeo A, Adorisio R. Left ventricular assist device in Duchenne cardiomyopathy: can we change the natural history of cardiac disease? Int J Cardiol. 2012;3:e43.
19. Alexander WM, Smith M, Freeman BJC, Sutherland LM, Kennedy JD, Cundy PJ. The Effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. Eur Spine J. 2013;2:411-6.
20. Bian Q, McAdam L, Grynpas M, Mitchell J, Harrington J. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D_3 supplementation. Glob Pediatr Health. 2019; 6:1-7.
21. Pessolano FA, Súarez AA, Monteiro SG, Mesa L, Dubrovsky A, Roncoroni AJ i sur. Nutritional assessment of patients with neuromuscular diseases. Am J Phys Med Rehabil. 2003;3:182-5.
22. Birnkrant DJ, Buhsby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK i sur. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018;5:445-55.

23. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F, Conrad B i sur. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. J Clin Neurosci. 2011;1:90-5.
24. Yamaguchi M, Suzuki M. Becoming a back-up carer: parenting sons with Duchenne muscular dystrophy transitioning into adulthood. Neuromuscul Disord. 2015;1:85-93.
25. Rahbek J, Steffensen BF, Buhsby K, de Groot IJM. 206th ENMC International Workshop: care for a novel group of patients – adults with Duchenne muscular dystrophy Naarden, The Netherlands, 23–25 May 2014. Neuromuscul Disord. 2015;9:727–38.
26. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N i sur. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;10101:1489-98.
27. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tilinius M, Buccella F, Mongenroth LP i sur. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE registry and CINRG DMD natural history study. J Comp Eff Res. 2020;5:341-60.
28. PtcBio.Com [Internet], South Plainfield, PTC Therapeutics Inc.: PTC Provides Update on Translarna™ (ataluren) Application for Label Expansion [citirano 17.07.2020.], dostupno na: https://ir.ptcbio.com/news-releases/news-release-details/ptc-provides-update-translarnatm-ataluren-application-label
29. Sarepta.Com [Internet], Cambridge, Sarepta Therapeutics: Gene Therapy Engine Building a gene therapy engine for a range of rare diseases [citirano 17.07.2020.], dostupno na: https://www.sarepta.com/science/gene-therapy-engine
30. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Florence J, King WM i sur. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology. 1989;4:475.
31. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V i sur. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2011;5:444-52.
32. Gomez-Merino E, Bach JR: Duchenne muscular dystrophy: Prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. Am J Phys Med Rehabil. 2002;81:411-5.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je utvrditi kliničke karakteristike, dijagnostičke i terapijske postupke kod bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom i procijeniti učinkovitost skrbi takvih bolesnika liječenih u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

Materijali i metode: Provedeno je presječno i retrospektivno istraživanje. Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije izdvojeni su bolesnici s distrofinopatijama i njihovi konktakti. Od roditelja bolesnika dobili su se podaci o stanju bolesnika prije same dijagnoze, o trenutačnom stanju i svakodnevnom funkcioniranju te novija medicinska dokumentacija. Izdvojeni su podaci o sadašnjoj dobi, dobi pri postavljanju dijagnoze, tipovima mutacija, metodama potvrde dijagnoze, kliničkoj slici i terapiji koju primaju. Brojčani parametri uključivali su: ejekcijsku frakciju, nalaze spirometrije, mineralnu gustoću kostiju dobivenu denzitometrijom te indeks tjelesne mase. Prikazani su podaci o dvojici bolesnika s besmislenom mutacijom u distrofinskom genu koji primaju gensku terapiju atalurenom.

Rezultati: U istraživanje je uključeno ukupno 9 ispitanika, 8 s dijagnozom Duchenneove (DMD) i 1 s dijagnozom Beckerove mišićne distrofije (BDM). Dob pri dijagnozi DMD bila je u rasponu između 2 i 6,5 godina, dok je kod ispitanika s BMD postavljena u dobi od 11 godina. Od tipova mutacija, 4 bolesnika ima delecije, 3 duplikacije i 2 točkaste mutacije. Najveći broj dijagnoza, uz MLPA analizu, uključivao je i biopsiju mišića. 6 ispitanika samostalno su pokretni, dok je 3 ispitanika ovisno o uporabi kolica. Ejekcijska frakcija uredna je kod svih ispitanika, dok najstariji ispitanik u studiji jedini ima patološki ultrazvuk srca sa znakovima kardiomiopatije. Plućna funkcija uredna je kod 7 ispitanika, dok su 2 razvila kroničnu plućnu insuficijenciju i koriste metode ne invazivne ventilacije, kao što je ne invazivna ventilacija pozitivnim tlakom i metode potpomognutog kašljanja. Na glukokortikoidnoj terapiji ukupno je 6 ispitanika i svi primjenjuju deflazacort. Povećan rizik od patoloških prijeloma zbog smanjene gustoće kostiju nalazi se u 3 ispitanika. 2 ispitanika na genskoj su terapiji atalurenom. 1 od njih prima terapiju 8 mjeseci i samostalno je pokretan, dok drugi prima terapiju 6 godina, više nema sposobnost samostalnog kretanja, ali mu je očuvana funkcija ruku što mu omogućuje upravljanje kolicima, oblačenje i osobnu higijenu.

Zaključak: Bolesnici s DMD uz osnovnu progresivnu slabost mišića, razvijaju i komplikacije drugih organskih sustava, a najveći uzrok mortaliteta i morbiditeta čine respiratorne i kardiološke komplikacije. Važnost multdisciplinarne skrbi kod bolesnika s DMD ogleda se u sprečavanju komplikacija koje se mogu predvidjeti, prolongaciji životnog vijeka te podizanjem kvalitete života. Genske terapije sve više zauzimaju mjesto u liječenju DMD, a rezultati studija tih uzročnih terapija pokazuju ohrabrujuće rezultate.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title : Clinical characteristics, diagnostic approach and treatment of Duchenne muscular dystrophy in Dalmatia

Objectives: The aim of the study was to determine the clinical characteristics, diagnostic and therapeutic procedures in patients with Duchenne muscular dystrophy and to evaluate the effectiveness of care of such patients treated at the University hosiptal of Split.

Patients and Methods: A cross-sectional and retrospective study was conducted. Patients with dystrophinopathies and their contacts were singled out by retrospective analysis of medical documentation. The patient's parents provided information on the patient's anamnesis and more recent medical documentation. Data on current age, age at diagnosis, types of mutations, methods of confirming the diagnosis, clinical picture and therapy they are receiving have been extracted. Numerical parameters included: ejection fraction, spirometry findings, bone mineral density obtained by densitometry, and body mass index. Data on two patients with a missense mutation in the dystrophin gene receiving ataluren gene therapy are presented.

Results: A total of 9 subjects were included in the study, 8 with a diagnosis of Duchenne (DMD) and 1 with a diagnosis of Becker muscular dystrophy (BDM). The age at diagnosis of DMD ranged between 2 and 6.5 years, while in subjects with BMD it was set at 11 years of age. Of the mutation types, 4 patients have deletions, 3 duplications, and 2 point mutations. Most diagnoses, in addition to MLPA analysis, included muscle biopsy. 6 subjects are mobile independently, while 3 subjects are dependent on wheelchair use. The ejection fraction was normal in all subjects, while the oldest subject in the study was the only one to have a pathological ultrasound of the heart with signs of cardiomyopathy. Pulmonary function was normal in 7 subjects, while 2 developed chronic pulmonary insufficiency and used non-invasive ventilation methods. There are a total of 6 subjects on glucocorticoid therapy and all are using deflazacort. An increased risk of pathological fractures due to decreased bone density is found in 3 subjects. 2 subjects are on gene therapy with ataluren. 1 of them receives therapy for 8 months and is self-propelled, while the other receives therapy for 6 years, no longer has the ability to move independently, but his hand function is preserved.

Conclusion: Patients with DMD, in addition to basic progressive muscle weakness, also develop complications of other organ systems, especially respiratory and cardiac complications. The importance of multidisciplinary care in patients with DMD is reflected in the prevention of complications, prolongation of life expectancy and raising the quality of life. Gene therapies are increasingly taking place in the treatment of DMD, and the results of studies of these causal therapies show encouraging results.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE:

Ime i prezime: Marta Plejić
Datum i mjesto rođenja: 28.kolovoza 1995., Split
Adresa stanovanja: Bregovita 8, Split
E-mail: plejicmarta@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2002.-2010. Osnovna škola Pojišan, Split
2010.-2014. III. Gimnazija, Split
2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

ZNANJA I VJEŠTINE:

Služenje engleskim i talijanskim jezikom, sviranje klavira.

OSTALO:

Volontiranje u KBC-u Split za vrijeme pandemije COVID-19 u sklopu call centra.