

SMERNICE OBRAVNAVE OTROK Z DUCHENNOVO MIŠIČNO DISTROFIJO

Povzetek

Duchennova mišična distrofija je huda, progresivna bolezen, ki prizadene 1 na 3600-6000 rojenih dečkov. Čeprav so na voljo smernice za različne vidike DMD, celostna klinična priporočila ne obstajajo. Ameriški CDCP (*Centers for Disease Control and Prevention*) je izbral 84 zdravnikov, da oblikujejo standarde obravnave bolnikov z DMD s pomočjo metode RAND Corporation – University of California Los Angeles Appropriateness Method. Delovna skupina je ocenila metode in pristope pri diagnostiki, gastroenterologiji in prehrani, rehabilitaciji ter živčno-mišičnih, psihosocialnih, kardiovaskularnih, respiratornih, ortopedskih in kirurških vidikih DMD. Ta priporočila so namenjena širokemu krogu zdravstvenih delavcev, ki obravnavajo bolnike z DMD. Predstavljajo osnovo za prepoznavo večorganskih primarnih manifestacij in sekundarnih zapletov DMD ter omogočajo koordinirano multidisciplinarno obravnavo bolnikov.

Okrajšave v besedilu

DMD	Duchennova mišična distrofija
KS	Kortikosteroidi

Povzetek je pripravljen po člankih:

The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy

Bushby K et al.

Part 1: Lancet Neurol. 2010 Jan; 9(1):77-93.

Part 2: Lancet Neurol. 2010 Feb; 9(2):177-189

KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

november 2011

KAZALO

STANDARDI OBRAVNAVE OTROK Z DUCHENNOVO MIŠIČNO DISTROFIJO	1
Povzetek.....	1
Uvod.....	3
Metode.....	4
Multidisciplinaren tim obravnave	4
Diagnostika DMD	6
Živčno-mišična ocena in ocena skeleta	9
Farmakološko zdravljenje mišične moči in funkcije	9
Glukokortikoidi.....	9
Pričetek zdravljenja z glukokortikoidi.....	10
Uporaba glukokortikoidov po izgubi samostojnosti hoje.....	10
Režimi in odmerki glukokortikoidov.....	11
Stranski učinki zdravljenja z glukokortikoidi.....	12
Druga zdravila in prehranski dodatki	13
Psihosocialni vidik	15
Obravnava prožnosti mišic in kontraktur sklepov.....	16
Fizikalna terapija	16
Raztezanje	16
Pripomočki za mišično-skeletno obravnavo.....	16
Kirurški ukrepi za spodnje okončine.....	16
Pripomočki za funkcijo	17
Priporočila za telesno vadbo	17
Zdravljenje skeletnih težav.....	18
Zdravljenje pljučne funkcije	20
Zdravljenje srčne funkcije	21
Ukrepi na področju dietetike, požiranja, gastrointestinalnih težav, govora in jezika	22
Zdravljenje bolečine	23
Kirurški posegi	23
Urgentna stanja.....	23
Zaključki	24

Uvod

Duchennova mišična distrofija (DMD, OMIM 310200) je bolezen vezana na kromosom X, ki prizadene 1 na 3600 do 6000 rojenih dečkov. Oboleli posamezniki imajo lahko blago zakasnele motorične mejnike, zaradi oslabelosti proksimalnih mišic večina ne zmore teka in skakanja, kar se kaže tudi v Gowersovem manevru pri vstajanju s tal. Pri večini bolnikov je DMD diagnosticirana pri približno petih letih starosti, ko njihove fizične sposobnosti bistveno odstopajo od sposobnosti sovrstnikov. Brez zdravljenja njihova mišična moč nazaduje in že pred adolescenco za pomoč pri gibanju potrebujejo invalidski voziček. Pojavijo se jim respiratorni, ortopedski in kardiovaskularni zapleti in brez ustreznega ukrepanja v povprečju umrejo pri starosti okoli 19. leta. Prisotna je lahko tudi neprogresivna slabša kognitivna funkcija.

DMD je posledica mutacij, večinoma delecij, v genu za distrofin (DMD; lokus Xp21.2). Mutacije povzročijo odsotnost ali nepravilnosti distrofina, kar vodi v progresivno mišično degeneracijo z izgubo gibalne neodvisnosti pri trinajstih letih. Raznolikost v klinični sliki je večinoma posledica različnega tipa mutacij in njihovega učinka na tvorbo distrofina. Obstajajo tudi blage alelne oblike bolezni kot so intermediarna mišična distrofija in Beckerjeva mišična distrofija, pri katerih otroci izgubijo gibalno neodvisnost med trinajstim in šestnajstim letom ali po šestnajstem letu. Z uporabo kortikosteroidov (KS) se ta meja pomakne navzgor. Nekateri bolniki z DMD imajo le izolirano prizadetost srca. Približno 10% deklic, ki so prenašalke bolezni, kaže nekatere znake bolezni, ki lahko prizadenejo le kognitivno ali srčno funkcijo. Čeprav je bolezen pri obolelih deklicah veliko blažja, jih ima lahko manjši delež klinično sliko podobno kot pri obolelih dečkih. Z izjemo nekaj primerov kromosomskih translokacij, je večina primerov pri deklicah posledica nesorazmerne inaktivacije kromosoma X.

Molekularna osnova DMD je znana že več kot 20 let. Veliko obetavnih strategij zdravljenja se je razvilo na živalskih modelih, pričele pa so se že nekatere klinične študije na bolnikih. Zaenkrat lahko na klinični potek bolezni vplivamo s ciljanim pristopom do kliničnih znakov in zapletov bolezni. KS, respiratorne, kardiovaskularne in ortopedske intervencije ter rehabilitacija vodijo v izboljšanje zdravja in kakovosti življenja ter podaljšujejo življenjsko dobo, tako da lahko danes otroci z DMD živijo do štiridesetega leta. Organizacije, ki zastopajo bolnike, poročajo o različni in neskladni zdravstveni obravnavi bolnikov z DMD. Doslej so obstajala priporočila le za nekatera posamezna področja. Celostna obravnava zapletov DMD je pomembna za načrtovanje multicentričnih študij, kakor tudi za izboljšanje obravnave teh bolnikov po celem svetu. Standardizacija celostne obravnave bolnikov z DMD je bila pobuda interesnih skupin, ki se ukvarjajo z bolniki z DMD, kot so vladne agencije, zdravniki, znanstveniki, prostovoljci zdravstvenih organizacij kot so MDA (Muscular Dystrophy Association) in PPMD (Parent Project Muscular Dystrophy). Razvoj teh priporočil je posledica prizadevanj več skupin. V ZDA je bila leta 2001 podana iniciativa za povečanje zanimanja za mišične distrofije v raziskovanju in javnem zdravju (*Muscular Dystrophy Community Assistance, Research, and Education Amendments*). V Evropi sta bila s strani Evropske unije financirani Network of Excellence (ECO36825) in Treat-NMD z namenom izboljšati zdravljenje in obravnavo bolnikov z

živčno-mišičnimi boleznimi in standardizirati obravnavo bolnikov z DMD kot eno njihovih priorit. K temu je pripomogel tudi ameriški CDC (*Centers for Disease and Control*).

Metode

Na področju DMD je bilo narejenih zelo malo večjih, randomiziranih, kontroliranih študij. Te obstajajo le za nekatera področja obravnave kot je npr. zdravljenje s KS. Za izdelavo vseh ostalih priporočil je CDC izbrala metodo RAM (*RAND Corporation – University of California Los Angeles Appropriateness Method*). RAM uporabi znanstvene dokaze skupaj s soglasjem skupine strokovnjakov za oceno primernosti in nujnosti določenih kliničnih intervencij. RAM upošteva integriteto posameznega ekspertnega mnenja z anonimnim in neodvisnim ocenjevanjem ter omogoča razjasnitev področij strinjanja, nestrinjanja ali področij, kjer je uporaba določenih priporočil še nejasna. Izbrali so 84 mednarodnih strokovnjakov s področja DMD, ki so neodvisno točkovali intervencije in ocene pri obravnavi bolnikov z DMD. Iz 1981 pregledanih člankov je CDC uporabila 489 člankov kot del literature. Posamezno intervencijo so ocenili kot »primerno«, »neprimerno« in »nejasno«. »Primerne« intervencije so se na podlagi dodatnega točkovanja oblikovale v priporočila.

Multidisciplinaren tim obravnave

Multidisciplinaren pristop k obravnavi bolnikov z DMD je bistvenega pomena. Bolnik in njegova družina morajo aktivno sodelovati z zdravnikom, ki koordinira obravnavo bolnika. Odvisno od razmer v različnih deželah je to lahko otroški nevrolog, fiziater, klinični genetik, otroški ortoped, pediater ali zdravnik primarnega zdravstva. Lečeči zdravnik se mora zavedati ohranjanja zdravja in spremljanja napredovanja bolezni in njenih zapletov, tako da je s svojim delom vedno korak pred boleznijo. Z napredovanjem bolezni je delež obravnave pri posameznih subspecialistih različen (tabela 1).

	1. obdobje presimptomatska	2. obdobje zgodnja faza s še samostojno hojo	3. obdobje pozna faza s še samostojno hojo	4. obdobje zgodnja faza brez samostojne hoje	5. obdobje pozna faza brez samostojne hoje
	Lahko diagnosticiran, če ugotovimo povišan CK ali ob pozitivni družinski anamnezi.	Gowersov znak. Zibajoča hoja. Lahko hoja po prstih. Zmore hojo po stopnicah.	Povečano otežena hoja. Izgubi sposobnost vzpenjanja po stopnicah ali vstajanja s tal.	Lahko se sam poganja nekaj časa. Lahko ohranja držo. Lahko razvije skoliozo.	Funkcija posturalne kontrole in drže zgornje okončine je vedno bolj omejena.
	Lahko kaže razvojni zaostanek, toda brez težav z držo				
Diagnostika	Diagnostične preiskave in genetsko svetovanje.		Najverjetneje že diagnosticiran v tej fazi, razen če ne gre za dodatne razloge (npr. dodatna obolevnost).		
Živčno-mišična obravnava	Predpriprava in načrtovanje za prihodnost. Zagotoviti, da je cepljenje končano.		Nadaljevanje kliničnega spremljanja, da bolezen napreduje po pričakovanih glede na izvide diagnostičnih preiskav. Vsakih 6 mesecev ocena funkcije, moči in obsega gibov za določitev faze bolezni. Odločitev glede zdravljenja s KS, o režimu zdravljenja in spremljanje stranskih učinkov.		
Ortopedska obravnava	Ortopedski poseg je redko potreben.		Odločitev o kirurškem zdravljenju kontraktur AT v določenih situacijah.	Spremljanje skolioze in posteriorna spinalna fuzija v določenih situacijah. Ortopedski poseg na stopalih za ustrezen položaj stopala na invalidskem vozičku.	
Rehabilitacija	Usposabljanje in podpora. Ohranjanje fleksibilnosti mišic in preprečevanje kontraktur. Spodbujanje primerne telesne aktivnosti in uporaba določenih ortopedskih pripomočkov.		Nadaljevanje s predhodnimi ukrepi. Zagotoviti primeren invalidski voziček in sedež ter nuditi maksimalne prilagoditve za čim večjo samostojnost pri vsakodnevnih dejavnostih in socializaciji.		
Obravnava pljučne funkcije	Normalna pljučna funkcija. Zagotoviti cepljenje proti pnevmokoku in gripi.	Minimalno tveganje za nastanek respiratornih težav. Spremljanje pljučne funkcije.		Povečano tveganje za nastanek respiratornih težav. Pričeti z respiratorno nego.	Visoko tveganje za nastanek respiratornih težav. Pričeti z respiratornim zdravljenjem.
Obravnava srčne funkcije	UZ srca ob diagnozi in ob starosti 6 let.	UZ srca največ na dve leti do 10. leta, kasneje vsako leto.	Spremljanje kot pri prejšnji skupini. Večje tveganje za nastanek težav s srcem. Zdravljenje, četudi je srčna disfunkcija asimptomatska. Standardno zdravljenje srčnega popuščanja pri poslabšanju srčne funkcije.		
GI obravnava, dietetik, logoped	Spremljanje telesne teže za starost in dietetično svetovanje v primeru prekomerne ali premajhne telesne teže.				Možnost disfagije.
Psihosocialna obravnava	Podpora družini, zgodnja intervencija pri učnih in vedenjskih težavah.	Spremljanje in ukrepanje pri učnih in vedenjskih težavah. Spodbujanje neodvisnosti in socialnega razvoja.			Načrtovanje prehoda v odraslo dobo.

Tabela 1. Obdobja bolezni in ukrepanje

(AT-Ahilova tetiva, GI-gastrointestinalna, UZ-ultrazvok, KS-kortikosteroidi)

Diagnostika DMD

Diagnostični postopek naj izpelje otroški nevrolog oz. specialist za živčno-mišične bolezni, ki lahko na podlagi kliničnega pregleda otroka hitro načrtuje izbrane preiskave (slika 1). Sledenje in podpora družini sta po postavljeni diagnozi pogosto združeni z genetskim svetovanjem.

Sum na DMD je postavljen ne glede na družinsko anamnezo in se pojavi najpogosteje v treh kliničnih kontekstih: 1) najpogosteje pri dečku, pri katerem opazimo motorične težave; 2) pri naključno najdeni povišani vrednosti serumske kreatin kinaze; ali pri 3) povišanih vrednostih jetrnih transaminaz (AST in ALT), ki jih tvorijo jetra in mišica. Na diagnozo DMD moramo pomisliti pri vsakem dečku s povišanimi transaminazami preden načrtujemo jetrno biopsijo. Če deček kasneje shodi, lahko prvi simptomi vključujejo pogoste padce in/ali težave pri teku ali vzpenjanju po stopnicah. Diagnozo najpogosteje postavimo okoli petega leta starosti, čeprav lahko zaradi zaostanka v razvojnih mejnikih, kot sta neodvisna hoja in govor, na bolezen posumimo že prej. Prisotnost Gowersovega znaka pri dečku mora sprožiti diagnostiko DMD, še posebej, če zaznamo tudi zibajočo hojo. Hoja po prstih je lahko prisotna, vendar ni zelo specifična za DMD. V primeru pozitivne družinske anamneze na DMD se moramo kmalu odločiti za testiranje serumske kreatin kinaze pri otroku, čeprav na to odločitev vpliva tudi otrokova starost. Če je otrok mlajši od petih let, potem DMD ne moremo izključiti le z normalnim mišičnim statusom. S naraščajočo starostjo otroka pa normalen mišični status vedno zanesljiveje izključuje možnost DMD. Pri dečku, starejšem od desetih let, ki ima normalno mišično funkcijo, je možnost DMD izredno majhna.

Potrditve diagnoze DMD je odvisna od lokalne možnosti hitrega in zanesljivega testiranja. Molekularno-genetsko testiranje mutacij DMD v vzorcu krvi je nujno, četudi je bila diagnoza DMD sprva postavljena z odsotnostjo ekspresije distrofina v mišičnem bioptu. Genetsko testiranje je osnova za genetsko svetovanje, prenatalno diagnostiko in možnost od mutacije odvisnih zdravljenj v prihodnosti. Pri tem se uporablja metode multiple polimerazne verižne reakcije (PCR), od ligacije odvisnega hkratnega pomnoževanja sond (MLPA), SCAI (single-condition amplification/internal primer) in hibridizacije hkrati pomnožljivih sond (MAPH). Multipla PCR je najbolj razširjena in najcenejša metoda, vendar zazna le delecije in ne pregleda celotnega gena. Od ligacije odvisno hkratno pomnoževanje sond (MLPA) in hibridizacija hkrati pomnožljivih sond (MAPH) zaznata delecije in duplikacije in pregledata vse eksone. SCAI (single-condition amplification/internal primer) pa bo zaznala delecije in podala podatke sekvence.

Če ena ali več teh genetskih analiz identificira in okarakterizira mutacijo distrofina, potem nadaljnja testiranja niso več potrebna. Če je testiranje na delecije in duplikacije negativno, potem je treba opraviti sekvencioniranje gena za distrofin z namenom iskanja točkovnih mutacij in majhnih delecij ali insercij. Mutacija vpliva na spremembo bralnega okvirja gena, kar je glavni dejavnik fenotipske variabilnosti distrofinopatije.

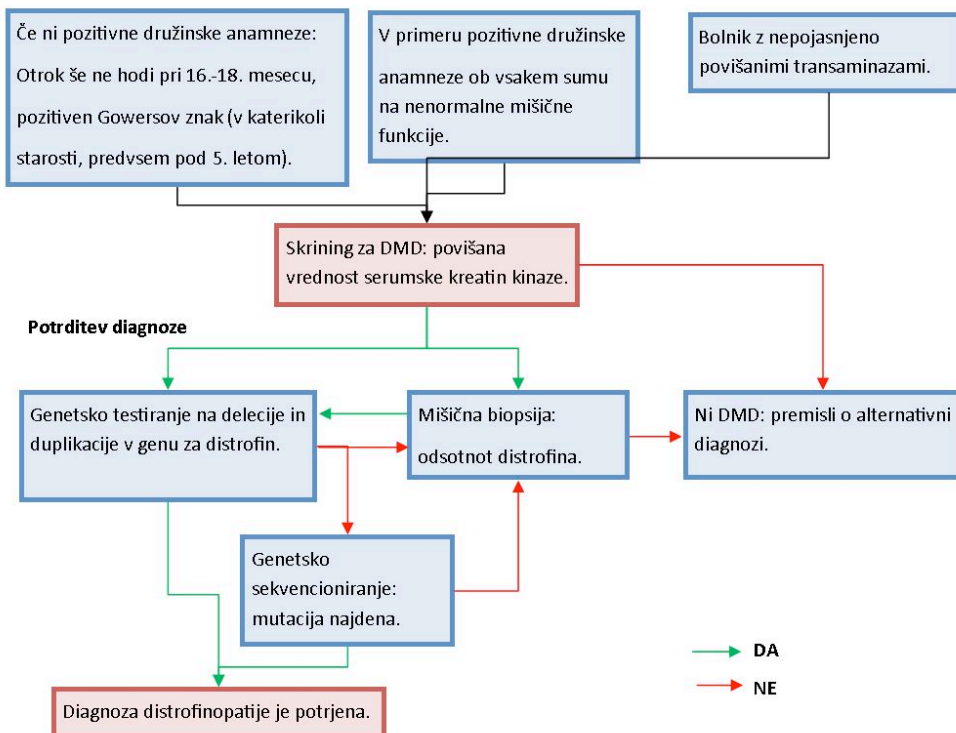
Mišično biopsijo se lahko opravi glede na klinično situacijo, razpoložljivost genetskega testiranja in možnosti centra, kjer je bolnik obravnavan. Odprto mišično biopsijo ponavadi opravimo, če diferencialna diagnoza vključuje tudi druge mišične distrofije, in z namenom razpolaganja z materialom za nadaljnje analize. Igelna biopsija obstaja kot možnost, če imamo namen opraviti le testiranja za DMD in je zdravnik dovolj usposobljen za poseg pri otrocih. Ključni testi na mišičnem bioptu so imunohistokemične metode za distrofin, ki jih naj interpretira izkušen živčno-mišični

patolog. Mišična biopsija nudi informacije o količini in molekularni teži distrofina, seveda če je protein prisoten. Elektronska mikroskopija ni potrebna za potrditev diagnoze DMD.

Po postavitvi diagnoze DMD z mišično biopsijo je nujno genetsko testiranje. Mišična biopsija ni potrebna, če je diagnoza postavljena že z genetskim testiranjem. Če pa z genetskim testiranjem ne najdemo mutacije, vrednost serumske kreatin kinaze pa je povišana in so simptomi boleznj skladni z DMD, potem je naslednji diagnostični postopek mišična biopsija. To velja tudi v primeru, če je družinska anamneza pozitivna na DMD, vendar mutacije nismo našli.

Čeprav so bile elektromiografija in prevodne hitrosti del klasične obravnave otrok s sumom na živčno-mišično obolenje, pa po mnenju strokovnjakov niso indicirane ali nujne za specifično obravnavo otrok z DMD.

Kdaj pomisliti na DMD ?



Po postavitvi diagnoze

Če je bila diagnoza postavljena z mišično biopsijo, je treba opraviti še genetsko testiranje gena za distrofin.

Če je bila diagnoza postavljena z genetskim testiranjem, je mišična biopsija opcija pri razlikovanju DMD od blažjih fenotipov.

Multidisciplinarno spremljanje.

Močno se priporoča genetsko svetovanje za vse ženske člane družine.

Nudjenje podpore bolniku in družini in svetovanje za vzpostavitev stika z združenji za živčno-mišične bolnike.

Slika 1. Shema diagnostike DMD.

Živčno-mišična ocena in ocena skeleta

Klinična ocena pri DMD vključuje klasično anamnezo, tudi družinsko anamnezo in klinični pregled s poudarkom na mišično-skeletnem sistemu ter z njim povezanimi funkcionalnimi okvarami. Lečeči zdravnik, otroški nevrolog, mora biti izkušen v pričakovanem kliničnem poteku bolezni in razumevanju odstopanj od pričakovanega poteka (npr. možnost, da lahko blažji potek bolezni napoveduje manj hudo obliko distrofinopatije ali da lahko hujša oblika bolezni kaže na sočasno soobolevnost). To je mogoče oceniti na podlagi rezultatov rednih pregledov, opravljenih v obdobju napredovanja bolezni (npr. moč, obseg gibov, drža, hoja, hitrost gibanja), ocene samostojnega obvladovanja dnevnih dejavnosti in z uporabo motoričnih funkcijskih lestvic. Te ocene, ki jih uporabljamo pri odločitvi o zdravljenju in spremljanju odgovora na zdravljenje, so opisane v Tabeli 1.

Farmakološko zdravljenje mišične moči in funkcije

Farmakološke intervencije pričenjajo spreminjati naravni potek DMD, veliko pa se pričakuje tudi od genske terapije. Bolezen najbolj uničujoče in očitno učinkuje na skeletno mišičje, z izgubo moči in funkcije. Napredovanje mišične degeneracije pri DMD je dokumentirano s patofiziološkega in patokineziološkega vidika (napredovanje mišične oslabelosti v distalni smeri, kar vodi v napredovalo izgubo dviga proti gravitaciji s sočasno izgubo samostojne hoje). Zdravljenje za izboljšanje moči in funkcije skeletnega mišičja vključuje farmakološke ukrepe, kot so glukokortikoidi, in fizikalno zdravljenje, ki preprečuje oz. minimalizira kontrakture in deformacije.

Glukokortikoidi

Zaenkrat so glukokortikoidi edina zdravila, ki upočasnijo pešanje mišične moči in funkcije pri DMD, kar posledično zmanjša tveganje skolioze in stabilizira pljučno funkcijo. Izboljšajo lahko tudi srčoa funkcijo. Prve randomizirane, kontrolirane študije so pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s prednizonom do 6 mesecev, pokazale izboljšanje mišične moči. Optimalen odmerek prednizona je bil 0,75 mg/kg dnevno. Višji odmerek 1,5 mg/kg dnevno ni bil nič bolj učinkovit, manjši odmerek 0.3 mg/kg dnevno pa se je izkazal za manj učinkovitega. Vsakodnevno jemanje prednizona je bilo učinkoviteje kot jemanje vsak drugi dan. V Evropi se namesto prednizona večkrat uporablja prednizolon. Deflazakort, podoben glukokortikoid, ki je na voljo v mnogih državah, vendar v ZDA ni odobren s strani FDA (*Food and Drug Administration*), je v dnevnem odmerku 0,9 mg/kg pokazal podoben učinek, njegov profil kroničnih stranskih učinkov pa je nekoliko drugačen.

Nadaljnje dolgoročne študije pri uporabi prednizona/prednizolona in deflazakorta so raziskovale vpliv tako na podaljšanje obdobja samostojne hoje kot zgolj na kratkotrajno izboljšanje mišične moči (mišična moč še vedno peša, vendar počasneje). Tudi nadaljnje zdravljenje, ko bolnik že izgubi sposobnost samostojne hoje, je pokazalo upočasnitev napredovanja skolioze in stabilizacijo pljučne funkcije.

Zdravljenje s KS je zelo priporočljivo pri vseh bolnikih z DMD. Cilj zdravljenja z glukokortikoidi pri otroku, ki je še sposoben samostojne hoje, je ohranjanje samostojnosti in zmanjšanje kasnejših

respiratornih, srčnih in ortopedskih zapletov bolezni, seveda z upoštevanjem vseh dobro opisanih tveganj pri dolgotrajnem zdravljenju s KS. Preventiva in obravnava stranskih učinkov glukokortikoidov morata biti proaktivni. Družina mora dobiti kartico, kjer jasno piše, da je otrok na steroidih in na kateri so navedeni vsi možnimi urgentni premisleki v primeru nujnega zdravstvenega stanja, zloma, resne okužbe, nujne operacije ali splošne anestezije, da se nanje opozori zdravstveno osebje, s katerim pride otrok v stik.

Pričetek zdravljenja z glukokortikoidi

Ni splošno sprejetih smernic, glede najprimernejšega časa uvedbe zdravljenja s KS pri otroku, ki je še sposoben samostojne hoje. Strokovnjaki so se po metodi RAM odločili, da je odločitev o uvedbi zdravljenja s KS individualna, odvisna od funkcionalnega stanja, starosti in predhodnih faktorjev tveganja za stranske učinke KS. Zdravniku pri tej odločitvi pomaga prepoznavanje treh faz motorične funkcije pri otroku z DMD (napredek, plato in nazadovanje) pomaga. Pred pričetkom zdravljenja mora otrok zaključiti priporočena cepljenja in biti mora imun na norice.

Zdravljenje ni priporočljivo pri otroku, ki še pridobiva na motorični funkciji, še zlasti če je mlajši od dveh let. Otroku z DMD zvečinoma motorično napreduje do približno 4. – 6. leta starosti, čeprav počasneje od sovrstnikov. V tej fazi se mora zdravnik o tem zdravljenju, pričakovanju platoja in nadaljnjega nazadovanja motorične funkcije, pogovoriti z otrokovimi starši ali skrbniki. Faza platoja lahko traja le nekaj mesecev in jo identificiramo, ko se napredovanje motorične funkcije ustavi, toda pred pričetkom nazadovanja, ki ga določimo glede na anamnezo in redna testiranja. Otroku, ki potrebuje dalj časa za posamezne teste, izgubi sposobnosti (npr. vzpenjanje po stopnicah), pokaže manjšo vzdržljivost in je večkrat padel, je v fazi nazadovanja. Ko otrok jasno doseže fazo platoja, večinoma med 4. in 8. letom starosti, zdravnik predlaga pričetek zdravljenja s KS razen, v primerih, ko obstajajo jasni razlogi (kot so že predhodno prisotni dejavniki tveganja za stranske učinke) za čakanje oziroma odlog do faze nazadovanja. Pričetek zdravljenja v fazi nazadovanja ali ko otrok že izgublja samostojnost hoje, je še vedno priporočena, vendar je učinek zdravljenja manjši. Ta priporočila za pričetek zdravljenja s KS so minimalni prag. Pristop nekaterih zdravnikov k zdravljenju je bolj agresiven in se za zdravljenje odločijo že ob prvem pojavu kliničnih simptomov prvič pojavijo, vendar zaenkrat ni nobenih objavljenih študij, katerih izsledki bi podpirali take pristope.

Odločitev o zdravljenju s KS izhaja iz serije testiranj motorične funkcije in informacij, ki so jih podali starši, zato terja odločitev o njegovi uvedbi pri prvem obisku ali v primeru drugega mnenja posebno pozornost. Pri prvem obisku izhaja ocena motorične funkcije otroka (napredovanje, plato, nazadovanje) izključno iz anamneze staršev oziroma skrbnikov, zato moramo biti pri prvih ocenah pri otroku, mlajšem od šestih let, pazljivi. Če se z zdravljenjem prične že ob prvem obisku, je nujno opredeliti zdravnika, ki bo otroka vodil, če te vloge ne mora izvajati zdravnik, ki zdravljenje uvede.

Dolgotrajna uporaba KS zahteva zavezo celotne družine. Treba se je pogovoriti o vseh možnih potencialnih stranskih učinkih, zavezi za skrbno spremljanje otroka in zdravljenje stranskih učinkov, če ti nastopijo. Otroka mora skrbno spremljati izbrani pediater in celoten zdravstveni tim.

Uporaba glukokortikoidov po izgubi samostojnosti hoje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z KS še v času, ko so še samostojno hodili, številni strokovnjaki nadaljujejo z zdravljenjem po izgubi samostojnosti hoje z namenom ohranjanja moči zgornjih

okončin, upočasnitve napredovanja skolioze in upočasnitve nazadovanja respiratorne in srčne funkcije. Indikacije za pričetek zdravljenja z KS pri bolnikih, ki so že izgubili samostojnost hoje, so bolj relativne kot absolutne. Učinkovitost KS zdravljenja pri preprečevanju skolioze in stabilizaciji srčne in pljučne funkcije v teh primerih ni znana in zahteva nadaljnje študije. Omejeni podatki študij govorijo o kratkotrajni stabilizaciji pljučne funkcije v zgodnji fazi pri teh bolnikih. Če bolnik in starši želijo uvedbo zdravljenja s steroidi, se priporoča vsakodnevno jemanje zdravil, če gre za stabilno fazo funkcije, pa tudi če funkcija nazaduje. Seveda pa moramo v tej skupini skrbneje opredeliti predhodne dejavnike tveganja za stranske učinke, kot so samo vedenje, tveganje zloma ali debelost. Stranski učinki v tem primeru zahtevajo tudi skrbnejše spremljanje. Koristi zdravljenja s KS pri bolnikih z že omejeno funkcijo zgornjih okončin in napredovalo fazo pljučne bolezni (ki npr. zahteva nočno asistenco s pozitivnim zračnim tlakom) niso znane. Simptomi srčnega popuščanja ali nenormalen izvid ultrazvoka srca ni kontraindikacija za KS zdravljenje, pri uporabi KS pri napredovali kardiomiopatiji pa se lahko poveča tveganje za stranske učinke.

Režimi in odmerki glukokortikoidov

Soglasje strokovnjakov za zdravljenje s KS obstaja zgolj za vsakodnevno uporabo KS in ne za druge alternativne režime (vsak drugi dan, visoki odmerki preko vikenda, režima kroženja z jemanjem KS 10 dni in brez uporabe 10 ali 20 dni – tabela 2). Podatki novejših študij bodo morda vplivali na te smernice in se bodo v bodoče spremenile. Prednizon (prednizolon) in deflazakort delujeta enako in noben od njiju nima boljšega učinka na zmanjšanje motorične, srčne ali pljučne funkcije pri bolnikih z DMD. Prednizon ni drago zdravilo in je na voljo v tabletah in suspenziji. Deflazakort, kjer je na voljo, je dražji in nabor velikosti tablet je manjši, pa tudi suspenzija ni povsod dostopna. Deflazakort ima manjše tveganje za pridobivanja na telesni teži. Priporočen odmerek prednizona pri otrocih, ki so še sposobni samostojne hoje, je 0.75 mg/kg dnevno, in deflazakort pa 0.9 mg/kg dnevno. Jemlje se ga zjutraj. Nekateri otroci imajo nekaj ur po zaužitju zdravil prehodne vedenjske težave (hiperaktivnost, čustvena labilnost). Pri teh otrocih se lahko odločimo za jemanje zdravila popoldne po šoli. V splošnem višji odmerki KS niso bolj učinkoviti. Najmanjši učinkovit odmerek je 0.3 mg/kg dnevno za prednizon. Za otroke, ki so že izgubili samostojnost hoje, pa optimalen odmerek KS ni znan. Ko otrok raste, odmerek KS povečujemo, če so stranski učinki obvladljivi, dokler ne doseže teže 40 kg, ko ostane odmerek prednizona 30-40 mg/dan ali deflazakorta 36-39 mg/dan. Pri otrocih, ki so izgubili samostojnost hoje in so na kroničnem zdravljenju z KS ter tehtajo več kot 40 kg, se lahko odmerek zniža na 0.3-0.6 mg/kg dnevno, kar zagotavlja še ugodne učinke.

Za otroke, ki so na relativno nizkih odmerkih KS in kažejo znake nazadovanja, je priporočljivo dvigniti tarčni odmerek in otroka čez 2-3 mesece ponovno oceniti glede učinka in prenašanja zdravila. Vseeno pa moramo upoštevati, da sleherni dvig odmerka poveča tudi tveganje stranskih učinkov.

	Odmerek prednizona*	Odmerek deflazakorta*	Komentar	V primeru stranskih učinkov
Vsak drugi dan	0.75-1.25 mg/kg vsak drugi dan	2 mg/kg vsak drugi dan	Manj učinkovito, vendar primerno v primeru neprenašanja stranskih učinkov.	Zmanjšati odmerek, če otrok težko prenaša stranske učinke.
Visok odmerek čez vikend	5 mg/kg vsak petek in soboto	Ni še testirano	Manj podatkov o učinkovitosti. Primerno v primeru prevelikega rasti telesne teže ali vedenjskih težav.	Zmanjšati odmerek, če otrok težko prenaša stranske učinke.
Intermitentno	0.75 mg/kg dnevno 10 dni, nato 10-20 dni brez zdravil	0.6 mg/kg dnevno prvih 20 dni v mesecu, preostale dni brez zdravil	Manj učinkovito, vendar z najmanj stranskimi učinki. Primerno pred opustitvijo KS zdravljenja.	Zmanjšati odmerek, če otrok težko prenaša stranske učinke.

* ni bilo jasnega soglasja o odmerku zdravila

Tabela 2. Alternativni režimi zdravljenja s kortikosteroidi (KS)

Stranski učinki zdravljenja z glukokortikoidi

Pri otroku, ki je pričel s kroničnim steroidnim zdravljenjem, je skrbna obravnava s steroidi povezanih stranskih učinkov ključnega pomena. Čeprav je steroidno zdravljenje standard zdravljenja DMD, ga ne zdravnik ne družina ne smeta vzeti zlahka, izvajati pa se mora v klinikah z določenimi izkušnjami. V tabeli 3 so zbrani glavni stranski učinki in ukrepi, če se le-ti pojavijo. Pri dnevnem odmerjanju steroidov vztrajamo, če je otrokova motorična funkcija stabilna ali v upadanju in so stranski učinki obvladljivi. Če so stranski učinki neobvladljivi, je primeren prehod na alternativen režim (tabela 2). V tem primeru moramo ne glede na to, ali je motorična funkcija otroka stabilna ali v upadanju, znižati odmerek steroidov. To velja za vse režime odmerjanja. Odmerek zmanjšamo za 25-33% in stanje po enem mesecu ponovno ocenimo. Če je problem debelost, potem je priporočljivo prednizon zamenjati z deflazakortom. V primeru neobvladljivih stranskih učinkov pa ni priporočljivo steroidov ukiniti preden ne poskusimo z nižanim odmerkom ali alternativnim režimom. To priporočilo velja za otroke, ki so še sposobni samostojne hoje, in za otroke, ki so to sposobnost izgubili. Če sprememba v odmerku ali režimu z vidika obvladljivosti stranskih učinkov ne prinese pozitivnih sprememb, moramo KS zdravljenje ne glede na stanje motorične funkcije prekiniti. Te odločitve moramo sprejeti individualno v partnerskem odnosu z otrokom in družino, ker je prenašanje stranskih učinkov glede na korist zdravljenja stvar individualne presoje.

	Priporočeno spremljanje	Ukrepi
Konstitucijski in estetski Cushingoidni videz in debelost	Posebna previdnost, če so bolnik, starši ali sorojenci debeli. Posvet z dietetikom pred uvedbo zdravljenja. Opozoriti na povečan apetit.	Proaktivna dietetična obravnava celotne družine. Prehod na deflazakort. Prehod na alternativni režim.
Hirzutizem	Opozoriti starše.	Večinoma ne predstavlja težav, ki bi zahtevale spremembo zdravljenja.
Akne, tineja, bradavice	Posebno pri najstnikih.	Uporaba topičnih preparatov. Ni treba hiteti z zamenjavo zdravljenja, razen če povzroča čustveni distres.
Zastoj v rasti	Spremljanje višine vsakih 6 mesecev (rast je pri bolnikih z DMD nižja tudi brez KS zdravljenja).	Endokrinološka obravnava, če rast doseže plato.
Zakasnela puberteta	Spremljanje Tannerjevih stadijev Iskati morebitnega družinskega člana z zakasnelo puberteto.	Endokrinološka obravnava, če puberteta očitneje kasni ali če je bolnik vznemirljen.
Vedenjske spremembe	Ocena izhodiščnega stanja čustvenega razpoloženja, značaja in motenj pozornosti. Opozoriti, da se težave lahko prehodno poslabšajo v prvih 6 mesecih zdravljenja.	Odločitev, ali je potrebno predhodno zdravljenje vedenjskih težav. Preložitev KS zdravljenja na kasnejši čas. Napotitev k psihiatru.
Supresija imunskega sistema	Opozoriti starše na možnost resne okužbe in odločno zdravljenje blažjih okužb. Starši naj opozorijo zdravstveno osebje, da je otrok na KS zdravljenju. Opozoriti, da se KS ne sme takoj ukiniti.	Cepljenje proti noricam in potrditev zaščitnega serumskega titra. Spremljanje stika s TBC. Posvet z infektologom v primeru resne okužbe. Nadomestiti deflazakort s prednizonom, če ta ni dosegljiv. Kritje s stresnim odmerkom KS v primeru operacije ali resne okužbe. Dajanje zdravil intravensko, če jih bolnik ne more zaužiti.
Hipertenzija	Spremljanje arterijskega pritiska pri vsakem obisku.	Če je arterijski pritisk nad 99.percentilo, zmanjšati vnos soli in telesno težo. Če smo neuspešni, uvedba zdravljenja z ACE inhibitorjem ali zaviralcem beta receptorjev.
Intoleranca na glukozo	Analiza urina na glukozo ob vsakem obisku. Vprašati o znakih poliurije ali polidipsije.	Če je v urinu prisotna glukozo, izmeriti glukozo pred obrokom in po njem. Če je rezultat nenormalen, posvet z endokrinologom.
GERB	Vprašati o znakih GERB (zgaga). Starši naj poročajo o simptomih GERB-a.	Izogibanje nesteroidnim antirevmatikom. Zdravljenje z ranitidinom ali inhibitorjem protonske črpalke ali antacidi.
Peptični ulkus	Opozoriti na možnost težave. Starši naj poročajo o simptomih v primeru znakov gastritisa, GERB, trebušne bolečine ali krvavega blata. V primeru slabokrvnosti testiranje blata na kri.	Izogibanje nesteroidnim antirevmatikom. Zdravljenje z ranitidinom ali inhibitorjem protonske črpalke ali antacidi. Posvet z gastroenterologom.
Katarakta	Vsakoletni pregledi pri okulistu	Premislek o prehodu z deflazakorta na prednizon, če katarakta prizadane vid. Posvet z okulistom.
Osteopenija in povečano tveganje zlomov	Skrbna anamneza glede možnosti zloma. Vsakoletno spremljanje kostne gostote in nivoja 25 hidroksi vitamina D3. Nadomeščanje vitamina D3, če je nivo pod 32 nmol/l. Ocena dietetika o zadostnem vnosu kalcija in vitamina D3.	Če je nivo 25 hidroksi vitamina D3 20-31 nmol/l, 1000 IU dvakrat dnevno. Če je nivo pod 20 nmol/l, 2000 IU dvakrat dnevno. Oceniti nivo po treh mesecih zdravljenja z vitaminom D3. Spodbujati telesno dejavnost. Jemanje suplementov, ki vsebujejo vitamin D3. Premislek o zdravljenju z bifosfonati.
Mioglobinurija	Vprašati o nenormalni barvi urina po telesnem naporu. Analiza urina.	Izogibanje prekomerni in pretirani telesni dejavnosti. Analiza funkcije ledvic, če težava vztraja.
Opisani so pogosti stranski učinki kroničnega zdravljenja z visokimi odmerki KS pri rastočem otroku z DMD, ki je sposoben samostojne hoje ali pa je to samostojnost izgubil. Opisi veljajo ob predpostavki uvedbe zdravljenja z prednizonom ali deflazakortom pri šestih letih (± 2 leti) z vsakodnevnim režimom. Odmerek je treba znižati, če stranskih učinkov ne moremo ustrezno zdraviti ali jih bolnik slabo prenaša. Če smo neuspešni, odmerek nadalje znižamo ali pred ukinitvijo zdravljenja s KS preidemo na alternativni režim zdravljenja. Stranske učinke zdravljenja moramo skrbno spremljati, še zlasti v prvih šestih mesecih zdravljenja. GERB - gastroezofagealna refluksa bolezen.		

Tabela 3. Priporočila spremljanja in ukrepanja pri stranskih učinkih kortikosteroidov (KS)

Druga zdravila in prehranski dodatki

Zdravljenje z oksandrolonom, anabolnim steroidom, ni potrebno ali priporočljivo. Zdravljenje in preprečevanje kontraktur s tem zdravilom pri bolnikih z DMD nista bila raziskovana in sta ocenjena za neprimerna. Priporočil za uporabo kreatina ni. Randomizirana, kontrolirana študija kreatina pri DMD ni pokazala jasnih pozitivnih učinkov. Če bolnik jemlje kreatin in kaže znake slabšanja ledvične funkcije, moramo jemanje prekiniti. Nekateri starši in zdravniki uporabljajo prehranske dodatke kot so koencim Q10, karnitin, aminokislina (glutamin, arginin), protivnetni dodatki in antioksidanti (ribje olje, vitamin E, izvleček zelenega čaja). V literaturi ni podatkov, ki bi podpirali to zdravljenje, zato priporočila za te dodatke niso podana. Prav tako ni bila podana ocena za uporabo nekaterih

potencialnih zdravil kot so pentoksifilin in razni rastlinski izvlečki. Njihova uporaba zahteva dodatne študije. Priporočeno je spodbujanje sodelovanja bolnikov in njihovih družin pri vključevanju v registre in klinične študije.

Psihosocialni vidik

Zdravstvena oskrba bolnikov z DMD in njihovih družin ni popolna, če ne upoštevamo tudi psihosocialnega vidika. Stres zaradi psihosocialnih problemov je za starše večkrat večji kot zaradi fizičnih vidikov bolezni. Potrebe so odvisne od starosti bolnika in faze bolezni. Na psihosocialno zdravje vpliva več dejavnikov od bioloških faktorjev (vključujoč odsotnost distrofina in njegovih izomer in posledičnega vpliva na razvoj in delovanje možganov), socialnih in čustvenih dejavnikov in vpliva zdravljenja s KS. Tudi na tem področju moramo skrb nameniti preventivi in zgodnjemu ukrepanju, kar izboljša možen izid bolezni. Pristopi k reševanju problemov so podobni kot pri otrocih z drugimi kroničnimi boleznimi. Težave socialnega delovanja so posledica bioloških primanjkljajev specifičnih kognitivnih sposobnosti kot tudi posledice DMD (fizične omejitve) in lahko vodijo v socialno izolacijo in zmanjšano dostopnost do socialnih aktivnosti. Pri otrocih z DMD so prisotni primanjkljaji na govornem področju, razvoju jezika, kratkotrajnem govornem spominu in fonološkem procesiranju kot tudi kognitivni zaostanek in specifične učne težave. Večje je tudi tveganje za razvoj motenj avtističnega spektra, motenj pozornosti s hiperaktivnostjo in obsesivno-kompulzivnih motenj. Nastopijo lahko težave zaradi depresije, anksioznosti in vedenjskih izbruhov. Večja je tudi verjetnost razvoja depresije pri starših, ki imajo otroka z DMD.

Ključna obdobja posredovanja so v času postavitve diagnoze (do 6-12 mesecev po diagnozi DMD), pred vstopom v šolo in po spremembi oz. nazadovanju motorične funkcije. V obravnavo bolnika z DMD moramo vključiti rutinsko oceno psihosocialnega blagostanja pri otroku, starših in sorojencih.

Družina z otrokom z DMD naj bi imela koordinatorja, ki skrbi za stik z družino in ima proaktivno vlogo pri reševanju socialnih problemov in socialne izolacije in ki ima dovolj osnovnega znanja o živčno-mišičnih boleznih za nudenje informacij staršem. Vzpostaviti je treba stik s šolo, reševati prisotne učne težave in pri otroku spodbujati samostojnost in samo-odločanje. Za psihiatrične težave prideta v poštev tudi medikamentozno zdravljenje in psihoterapija. Pri tej terapiji moramo upoštevati bolnikove težave s srcem in kombinacijo s KS. Poleg preprečevanja bolečine je pomembna tudi paliativna oskrba za izboljšanje kakovosti življenja z nudenjem čustvene in duhovne podpore in tudi obravnave občutkov žalovanja in izgube.

Obravnavna prožnosti mišic in kontraktur sklepov

Zmanjšana prožnost mišic in kontrakture sklepov so pri DMD posledica več dejavnikov: izgube aktivne gibljivosti v sklepu v popolnem obsegu, statičnega položaja v fleksiji, mišičnega neravnovesja ob sklepu in fibrotičnih sprememb v mišicah. Ohranjanje obsega gibov in obojestranske simetrije je pomembno za optimalno gibanje in funkcionalne položaje, ki omogočajo ohranjanje samostojne hoje, preprečujejo nastanek deformacij in vzdržujejo integriteto kože. Zdravljenje kontraktur sklepov zahteva delo fiziatra, fizioterapevta in ortopeda. Nadzor specialista na tem področju je potreben vsake štiri mesece.

Fizikalna terapija

Raztezanje

Učinkovito raztezanje zahteva kombinacijo vaj z aktivnih raztezanjem, aktivnim asistiranim raztezanjem, pasivnim raztezanjem, nošnje opornic in ortoz ter pripomočkov za vzdrževanje stoje. Aktivno, aktivno-asistirano in/ali pasivno raztezanje naj bi se izvajalo 4-6 dni na teden za vsak specifičen sklep ali mišično skupino. Izvaja se lahko doma, v šoli ali na kliniki. V času samostojne hoje in tudi kasneje je bistveno raztezanje v področju gležnja, kolena in kolka. Ko pa bolnik izgubi samostojno hojo, je pomembno tudi raztezanje zgornjih okončin: dolgih fleksorjev prstov, zapestja, komolcev in ramenskega obroča.

Pripomočki za mišično-skeletno obravnavo

Ortoze za gleženj in stopalo, ki jih bolnik uporablja ponoči, preprečujejo oz. zmanjšajo nastanek ekvinus kontraktur in so primerne za vsa obdobja bolezni. Ortoze za koleno, gleženj in stopalo pridejo v poštev v pozni fazi še samostojne hoje in v zgodnji fazi izgube samostojne hoje. Omogočajo stojo in omejeno hojo v terapevtske namene, vendar niso najbolj primerne za uporabo preko noči. Uporaba ortoz za gleženj in stopalo je primerna tudi preko celotnega dneva za vse bolnike, ki so na invalidskih vozičkih. Ortoze za dlan in zapestje so primerne za bolnike s kontrakturami dolgih fleksorjev prstov rok.

Stojke so primerne za bolnike, ki nimajo kontraktur ali imajo blage kontrakture v področju kolka, kolena in gležnjeve. Primerne so za pozno fazo še samostojne hoje in zgodnjo fazo izgube samostojne hoje. Nekateri zagovarjajo njihovo uporabo tudi v pozni fazi, ko bolnik že izgubi samostojno hojo, če kontrakture niso prevelike in če bolnik stojko dobro prenaša.

Kirurški ukrepi za spodnje okončine

Situacije, v kateri bi bila operacija kontraktur 100% indicirana, ni. Pri odločitvi zanjo mora biti pristop individualen. Najbolj primeren sklep za operacijo kontraktur in morebitno mavčenje je gleženj.

Nekoliko manj primerno je koleno. Operacija fiksnih flektornih kontraktur kolkov daje slabe rezultate in tudi mavčenje je težavnejše. Kirurško sproščanje in podaljševanje mišice iliopsoas in drugih fleksorjev kolka lahko dodatno oslabi te mišice in bolnik še vedno ne bo sposoben hoje, navkljub razrešenim kontrakturam. Pri bolnikih, ki še hodijo, se omejena gibljivost v kolkih lahko popravi sama od sebe, če se sprostí gibljivost v kolenih in gležnjih, kajti fleksija v kolku in ledvena lordoza sta bili lahko le kompenzatorni in ne fiksni.

Zgodnja faza še samostojne hoje: Operacije za razrešitev kontraktur sklepov so bile že narejene tudi pri otrocih starih 4-7 let. Nekateri zdravniki zagovarjajo stališče, da se operacijo opravi še pred nastankom kontrakture, vendar je ta pristop star 20-25 let in se ga pogosto ne uporablja več.

Srednja faza še samostojne hoje: V tej fazi operacije izvedejo z namenom ohranjanj sposobnosti samostojne hoje, ko kontrakture lahko omejujejo gibljivost sklepa navkljub še zadovoljivi moči mišice. Nekateri avtorji navajajo, da se lahko na ta način sposobnost samostojne hoje podaljša za 1-3 leta, čeprav je o tem težko doseči soglasje, saj je rezultate težko objektivno vrednotiti. Pred odločitvijo za poseg je pomembno oceniti moč mišic in obseg gibljivosti v samem sklepu. Na voljo je več različnih posegov, ki se jih izvaja na eni ali obeh okončinah, na enem ali več nivojih. Po operaciji je morda potrebno izvesti še mavčenje, o čemer je potreben dogovor s starši in otrokom že pred operacijo. Za dobre rezultate je potrebno dobro sodelovanje med ortopedom, fiziatrom in ortotikom.

Pozna faza še samostojne hoje: V tej fazi je operacija kontraktur neučinkovita.

Zgodnja faza izgube samostojne hoje: Nekateri zdravniki v tej fazi izvajajo obsežne operacije in mavčenje na spodnjih okončinah z namenom pridobiti sposobnost hoje še za 3-6 mesecev, vendar je to zvečine neuspešno in nepotrebno.

Pozna faza izgube samostojne hoje: Da bi ublažili bolečine in pritisk ter bolnikom omogočili nositi čevlje in pravilno postavljati stopala na invalidskem vozičku, se lahko operira ekvinus deformacije stopal s kotom 30° in več. Rutinske priporočene uporabe tega pristopa ni.

Pripomočki za funkcijo

V fazi samostojne hoje se ortoz za gleženj in stopalo ne uporablja v času hoje, ker omejujejo kompenzatorne gibe, ki zagotavljajo učinkovitost hoje in dodajajo težo na stopala. V pozni fazi bolnik potrebuje ročni invalidski voziček s trdim sedežem in naslonjalom, ki podpirata simetrijo hrbtenice in nevtralen položaj spodnjih okončin. V zgodnji fazi izgube samostojne hoje lahko bolnik poleg invalidskega vozička na motor potrebuje še ročni invalidski voziček z različnimi samonastavitvami. Ko postane omejujoča tudi funkcija roke, lahko bolnik uporablja tudi različne računalniške pripomočke za komunikacijo.

Priporočila za telesno vadbo

Študij na področju vrste, pogostosti in intenzitete telesne vadbe za bolnike z DMD je malo. Številna priporočila so podana na podlagi patofiziologije in študij na živalskih modelih, ki kažejo na s kontrakcijo inducirano poškodbo mišice pri distrofinopatijah. Nekateri zdravniki priporočajo submaksimalno aerobno vadbo predvsem v zgodnji fazi bolezni, medtem ko drugi poudarjajo

izogibanje oslabelosti, kot posledici pretiranega napora. Ekcentrična kontrakcija mišice med naporom je odsvetovana. Za preprečevanje sekundarnih zapletov zaradi neaktivnosti je pomembno, da vsi bolniki v fazi, ko še samostojno hodijo in v zgodnji fazi izgube samostojne hoje, sodelujejo pri submaksimalnem funkcionalnem raztezanju v kombinaciji z vajami v bazenu. Plavanje je zelo priporočljivo, ker izboljšuje tudi pljučno funkcijo in se lahko izvaja tudi v pozni fazi izgube samostojne hoje, če je še varno z medicinskega stališča. Pomembne so tudi vaje za zgornje okončine. Močna bolečina ali mioglobinurija po telesnem naporu je znak prekomerne aktivnosti in s kontrakcijo inducirane poškodbe ter zahteva spremembo intenzitete telesnega napora.

Zdravljenje skeletnih težav

Hrbtenica: Bolniki, ki niso zdravljeni s KS, imajo 90% možnosti, da razvijejo klinično pomembno progresivno skoliozo. Možni so tudi kompresijski zlomi vretenc zaradi osteoporoze. Dnevno zdravljenje s KS zmanjša tveganje za razvoj skolioze, a se poveča tveganje za nastanek kompresijskih zlomov vretenc. Skrb glede hrbtenice zahteva izkušenega spinalnega kirurga in vključuje spremljanje skolioze, oceno spinalno-pelvične simetrije, ekstenzijo hrbtenice na invalidskem vozičku in spremljanje bolečine v hrbtenici, ki bi lahko pomenila zlom vretenca, še zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo s KS. V fazi samostojne hoje razvoj skolioze spremljamo klinično in rtg hrbtenice opravimo le, če ugotovimo prisotnost skolioze. V fazi izgube samostojne hoje pa je ocena skolioze ob vsakem kliničnem pregledu nujna. Ko postane bolnik odvisen od invalidskega vozička, moramo opraviti izhodiščni rtg celotne hrbtenice v A-P in lateralni projekciji. Če je krivina skolioze manj kot 15-20°, se A-P rtg hrbtenice opravlja letno. Če je krivina nad 20°, pa vsakih 6 mesecev ne glede na zdravljenje s KS, dokler skelet ne dozori. Kasneje slikanja ponovimo glede na klinično oceno. Spinalno fuzijo napravimo z namenom izravnanja hrbtenice, preprečevanja nadaljnjih deformacij, odprave bolečine zaradi možnih zlomov vretenc zaradi osteoporoze in upočasnitve nazadovanja pljučne funkcije. Anteriorna spinalna fuzija je pri bolnikih z DMD neprimerna. Posteriorna spinalna fuzija je opravičena pri bolnikih, ki še samostojno hodijo, imajo krivino skolioze več kot 20°, niso zdravljeni s KS in še niso dosegli kostne zrelosti. Operacija je upravičena tudi pri bolnikih, ki so zdravljeni s KS, če se krivina skolioze povečuje in nastajajo zlomi vretenc, ki bolijo, po optimiziranju medikamentozne terapije za večjo moč kosti, ne glede na zrelost skeleta. Nošenje spinalne ortoze je neprimerno, če je treba napraviti operacijo. Pride pa v poštev pri bolnikih, kjer operacije ne moremo opraviti.

Zdravljenje osteoporoze: glej tabelo 4.

Zdravje kosti	Priporočene preiskave		Priporočeni možni ukrepi
<p>Predispozicije za slabo zdravje kosti</p> <p>Zmanjšana mobilnost Mišična oslabeledost Zdravljenje s KS</p> <p>Kar vodi v:</p> <p>Zlome dolgih kosti in vretenc Osteopenijo Osteoporozo Kifoskoliozo Kostno bolečino Zmanjšano kakovost življenja</p>	<p>Predlagani testi</p> <p>Serum: Kalcij, fosfat, AF nivo 25OH vitamin D3 (spomladi ali 2x letno) Magnezij PTH</p> <p>Urin: Kalcij Natrij Kreatinin</p>	<p>Indikacija za kostno slikanje</p> <p>DEXA: Osnovno stanje pri: * 3 letih * ob uvedbi KS Vsakoletno pri rizičnih bolnikih: * anamneza zlomov * kronično zdravljenje s KS * DEXA Z točke pod 2</p> <p>Rtg hrbtenice: * če je prisotna kifoskolioza ob uvedbi KS zdravljenja * bolečina v hrbtu, sum na zlom</p> <p>Merjenje kostne starosti: * zastoj v rasti (vpliv KS)</p>	<p>Možni ukrepi</p> <p>Vitamin D: * zdravljenje v primeru pomanjkanja * suplementacija, če ne vzdržuje nivoja</p> <p>Kalcij: * suplementacija po posvetu z dietetikom</p> <p>Bifosfonati: * iv. zdravljenje v primeru zloma * po. kot zdravljenje ali profilaksa ostaja nerazjasneno</p>

Tabela 4. Zdravje kosti, preiskave in ukrepanje

(KS-kortikosteroidi, AF-alkalna fosfataza, DEXA-merjenje kostne gostote, iv-intravensko, po-per os)

Zdravljenje zlomov: Zlomi so pri bolnikih z DMD pogost, še zlasti pri tistih, ki se zdravijo s KS. Vključujoč smernice za varno splošno anestezijo se pri bolnikih, ki še hodijo, po hujših zlomih spodnjih okončin napravi notranja fiksacija, ki z ustrežno rehabilitacijo omogoča nadaljnjo sposobnost hoje. Pri bolnikih, ki niso sposobni samostojne hoje, notranja fiksacija ponavadi ni nujen operativni poseg. V tem primeru raje uporabimo mavčenje, ki je primerno tudi za bolnike, ki so še sposobni hoje, če je to zanje najhitrejši način okrevanja in ne omejuje gibanja med zdravljenjem kosti.

Zdravljenje pljučne funkcije

Respiratorna nega vključuje tako preventivno zdravljenje kot zdravljenje zapletov. Asistenca kašlja in nočno ventilacijo se je izkazala kot proaktiven pristop, ki podaljšuje preživetje. Bolniki z DMD so podvrženi zapletom pri delovanju pljuč, ker jim progresivno slabi moč dihalnih mišic. Ti zapleti se kažejo kot neučinkovit kašelj, nočna hipoventilacija, motnje dihanja v spanju in na koncu kronična dihalna odpoved. Ocena pljučne funkcije in ukrepi se glede na fazo bolezni spreminjajo. V fazi samostojne hoje zadostuje vsakoletno merjenje forsirane vitalne kapacitete, ki je v tem času merilo maksimalno dosežene pljučne funkcije. Nega pljučne funkcije postane pomembna v fazi, ko bolnik izgubi sposobnost samostojne hoje. Prednost imajo neinvazivne metode ventilacije, čeprav je potrjeno, da tudi asistirana ventilacija po traheostomi podaljšuje preživetje. Pred načrtovano operacijo je pomembna ocena pljučne funkcije. Za bolnike, ki so starejši od dveh let, se priporoča cepljenje proti pnevmokoku. Vsakoletno cepljenje proti gripi se priporoča za vse bolnike starejše od šestih mesecev. Obe cepivi nista živi cepivi, tako da se lahko uporabita tudi pri bolnikih, ki se zdravijo s KS. V primeru okužbe so poleg mehanske asistencije kašlja nujni tudi antibiotiki, če je kultura pozitivna ne glede na vrednost saturacije kisika v krvi in če je kultura negativna in saturacija kisika ostaja pod 95% na sobnem zraku. Zdravljenje s kisikom lahko izboljša oksigenacijo krvi, lahko pa zakrije vzrok kot je atelektaza ali hipoventilacija. Poslabša pa lahko tudi hiperkapnijo. V primeru hipoksemije zaradi hipoventilacije, respiratornih sekretov in/ali atelektaze je poleg mehanske in ročne asistencije kašlja nujna tudi neinvazivna ventilatorna podpora. Nadomeščanje teh metod s kisikom je lahko nevarno.

Zdravljenje srčne funkcije

Bolezni srca se pri bolnikih z DMD pojavijo kot kardiomiopatija ali motnje srčnega ritma. Progresivna kardiomiopatija je postala najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov z DMD in Beckerjevo mišično distrofijo, predvsem zaradi napredkov v zdravljenju mišične bolezni in pljučne funkcije. Prizadetost srčne mišice se pojavi veliko pred pričetkom kliničnih simptomov. Klinični simptomi srčnega popuščanja (utrujenost, izguba telesne teže, bruhanje, bolečina v trebuhu, motnje spanja in upad vsakodnevnih aktivnosti) so velikokrat neprepoznani do pozne faze, saj se pripisujejo mišično-skeletnim težavam. Multidisciplinaren tim zdravnikov, ki obravnava bolnika z DMD, mora vključevati tudi kardiologa. Osnovna ocena srčne funkcije naj se opravi ob postavitvi diagnoze in v starosti šestih let. Za otroke mlajše od šestih let, ki bi potrebovali sedacijo, je izvedba teh preiskav stvar klinične presoje. Strokovnjakom se zdi ultrazvok srca v tej fazi potreben, čeprav je verjetnost ultrazvočnih nepravilnosti srca pri otrocih, mlajših od 8-10 let, majhna. Spremembe pa so vendarle lahko prisotne in takrat vplivajo na odločitev o zdravljenju s KS in načrtovanju splošne anestezije. Nekateri otroci imajo lahko tudi prirojene srčne napake, ki dodatno vplivajo na srčno funkcijo v kasnejšem obdobju. Ocena srčne funkcije z elektrokardiogramom in ultrazvokom srca naj bi se do starosti desetih let opravila vsaj vsaki dve leti. Kasneje so potrebne vsakoletne kontrole, v primeru nepravilnosti funkcije ventriklov pa vsakih šest mesecev. Slaba srčna funkcija zahteva farmakološko zdravljenje ne glede na starost otroka. Prvi izbor zdravil za zdravljenje srčne funkcije so zaviralci ACE, primerni so tudi zaviralci beta receptorjev in diuretiki. Nekateri študije kažejo na to, da bi morali z zdravljenjem kardiomiopatije pri bolnikih z DMD pričeti še pred pojavom znakov nenormalne funkcije.

Pozorni moramo biti tudi na znake in simptome motenj srčnega ritma. Sinusna tahikardija je pogosta pri bolnikih z DMD, vendar je prisotna tudi pri sistolni disfunkciji. Novo nastala sinusna tahikardija brez očitnega vzroka nastanka zahteva podrobnejšo kardiološko oceno. Pri bolnikih na KS zdravljenju moramo spremljati tudi razvoj hipertenzije, ki lahko zahteva farmakološko zdravljenje in prilagoditev KS zdravljenja. Pri hudi srčni disfunkciji moramo predvideti tudi antikoagulantno terapijo za preprečevanje tromboemboličnih zapletov. Uporabnost notranjega srčnega defibrilatorja zahteva dodatne študije. Glede na izboljšanje splošne kondicije bolnikov z DMD bo v prihodnosti morda prišla v poštev tudi presaditev srca.

Ukrepi na področju dietetike, požiranja, gastrointestinalnih težav, govora in jezika

Bolniki z DMD so lahko podhranjeni, slabo prehranjeni ali prekomerno prehranjeni v različnih starostih in ob različnih priložnostih. V kasnejši fazi bolezni se pojavi še disfagija zaradi oslabelosti žrelnih mišic, ki še dodatno poseže na to področje in povzroči podhranjenost, vodi v hitrejše nazadovanje moči dihalnih mišic in zahteva hranjenje po sondi. Konstipacija se pojavi pri starejših bolnikih in po operacijah. S podaljševanjem preživetja so se pojavili tudi drugi zapleti kot so napihovanje želodca in črevesja zaradi uporabe respiratorja, zapoznelo praznenje želodca in ileus. Ko bolezen napreduje, moramo bolnika napotiti h gastroenterologu, dietetiku in logopedu, da vodijo bolnika glede ustrezne prehrane, spremljajo pojav disfagije in možnost aspiracije, ukrepajo ob zakasnelem razvoju govora ter zdravijo konstipacijo in gastroezofagealno refluksno bolezen s farmakološkimi in ne-farmakološkimi ukrepi.

Prehrana: Vzdrževanje primerne telesne teže med 10. in 85. percentilo je ključnega pomena in pomemben cilj tekom celotnega življenjskega obdobja. Slaba prehrana ima lahko negativen učinek na praktično vsak organ. Dietetik mora preveriti vnos kalorij, proteinov, tekočin, kalcija, vitamina D in mineralov. Nasveti glede prehrane za zdravje kosti so bili že podani.

Požiranje: Klinično oceno požiranja in preiskavo akta požiranja moramo narediti v primeru padca telesne teže za 10% ali ob za starost premajhnem porastu telesne teže. Če hranjenje traja dlje kot 30 minut ali če ga spremljajo utrujenost, slinjenje, pljuvanje, perzistentni kašelj, dušenje, slaba kvaliteta glasu ali drugi znaki disfagije, je napotitev nujna. Epizoda aspiracijske pljučnice, nejasen upad pljučne funkcije ali vročina neznanega izvora so lahko znak nevarnega požiranja, ki zahteva obravnavo. K izgubi telesne teže lahko prispevajo tudi drugi dejavniki kot sta slabša srčna in pljučna funkcija. Težave postanejo izrazitejše v mladi odrasli dobi. Ko telesne teže in hidracije ne moremo več vzdrževati per os, moramo ponuditi hranjenje po gastrostomi.

Gastrointestinalna obravnava: Najpogostejši težavi sta konstipacija in gastroezofagealna refluksna bolezen. Pri konstipaciji je nujen zadosten vnos tekočin, uporabljajo pa se tudi laksativi in klizme. Pogosto se otrokom, ki so zdravljeni z KS ali bifosfonati, že preventivno predpiše antacide. Glede refluksa je nujna tudi sprememba prehrane.

Govor: Zapoznel razvoj govora je pogosta težava pri dečkih z DMD. Te težave se nadaljujejo tudi kasneje. Zato moramo takega otroka napotiti k logopedu. V kasnejšem obdobju logopedska obravnava pomaga tudi pri disfagiji. Če je komunikacija nezadovoljiva, so vedno na voljo nadomestki za komunikacijo.

Zdravljenje bolečine

Učinkovito zdravljenje bolečine zahteva ugotovitev natančnega vzroka bolečine. Bolečino lahko lajšamo s fizikalno terapijo, korekcijo položaja, primernimi ortozami, invalidskim vozičkom, primerno posteljo in zdravili (mišičnimi relaksansi in protivnetnimi zdravili). Pri uporabi zdravil moramo upoštevati možno interakcijo s KS ali srčno in pljučno funkcijo. Redko je za razrešitev vzroka bolečine potreben ortopedski poseg. Bolečina v hrbtenici, še posebno pri bolnikih na KS zdravljenju, je indikacija za iskanje zloma vretenca. Ti zlomi dobro odgovorijo na zdravljenje s bifosfonati in/ali kalcitoninom.

Kirurški posegi

Različne situacije povezane z boleznijo (mišična biopsija, kontrakture sklepov, spinalna kirurgija, gastrostoma) ali nepovezane z njo (akutni kirurški primeri) zahtevajo uporabo splošne anestezije. Operacijo je treba izvesti v bolnišnici, ki ima ustrezno ekipo in vso potrebno opremo ter izkušnje z bolniki z DMD. Pri bolnikih na KS zdravljenju moramo upoštevati stresno kritje s hidrokortizonom med operacijo.

Smernice priporočajo uporabo intravenskih anestetikov, saj lahko inhalacijski anestetiki povzročajo maligno hipertermijo in rabdomiolizo. Depolarizacijski mišični relaksansi, kot je suksametonium klorid so povsem kontraindicirani. Med operacijo moramo zagotoviti minimalno izgubo krvi. Postoperativna antikoagulantna terapija s heparinom in/ali aspirinom je neprimerna. Za preprečevanje globoke venske tromboze lahko uporabimo kompresijske nogavice.

Pred splošno anestezijo moramo opraviti elektrokardiogram in ultrazvok srca. Ti preiskavi je dobro opraviti tudi če gre samo za poseg v sedaciji ali regionalni anesteziji in če je od zadnje preiskave minilo več kot eno leto ali je bil izvid v zadnjih 7-12 mesecih nenormalen.

Ustrezna ventilatorna podpora zmanjša verjetnost težav s postoperativno ekstubacijo, postoperativno atelektazo ali pljučnico. K izogibu težav lahko pripomoremo z asistenco kašlja in neinvazivno ventilacijo prek noči pred operacijo pri bolnikih s slabo pljučno funkcijo na predoperativnih testih. Asistenca kašlja je priporočena pri bolnikih z maksimalnim pretokom kašlja pod 270 l/min in maksimalnim ekspiratornim pritiskom pod 60 cm vode. Neinvazivna ventilacija pred operacijo in po njej je posebej priporočena pri bolnikih s forsirano vitalno kapaciteto pod 50% predvidene in nujna pri bolnikih s forsirano vitalno kapaciteto pod 30%.

Urgentna stanja

Zdravniki v urgentni službi bi se morali zavedati pomena diagnoze DMD, njenega zdravljenja in vpliva na srčno in pljučno funkcijo. Zaradi napredka zdravljenja in daljše življenjske dobe ter boljše kakovosti življenja terapevtski nihilizem pri akutni obravnavi teh bolnikov ne sme priti v poštev. Če je bolnik na kroničnem zdravljenju s KS se moramo zavedati ukrepov, zmanjšane stresnega odgovora, maskiranja okužbe in možnosti peptičnega ulkusa,. Pri bolnikih z mejno pljučno funkcijo je pri akutni okužbi nevarnost dihalne odpovedi toliko večja, in je lahko potrebna tudi akutna umetna ventilacija. V tem primeru moramo čim prej kontaktirati respiratorni tim, ki sicer skrbi za otroka. Zavedati se moramo tveganja za srčne aritmije in kardiomiopatijo. Pri bolnikih z DMD moramo misliti tudi na posebnosti anestezije pri bolnikih s DMD.

Zaključki

Ta pregled smernic zdravljenja bolnikov z DMD je rezultat prvega mednarodnega sodelovanja široke skupine strokovnjakov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem DMD. Začrtan je okvir obravnave, ki zahteva multidisciplinaren tim in celostno obravnavo bolnikov z DMD. Pomembno je zgodnje prepoznavanje in proaktivno ukrepanje pri zapletih boleznih kot sta npr. pljučna disfunkcija in kardiomiopatija pa tudi gastroenterološki zapleti. Vsi pa smo v napetem pričakovanju in upanju za učinkovitejše zdravljenje osnovne bolezni na molekularnem nivoju. Upamo, da bodo te smernice izboljšale obravnavo bolnikov z DMD.