

# Dijagnostički, klinički i terapijski izazovi u oboljelih od Duchenneove mišićne distrofije - prikaz serije bolesnika

Radenka Kuzmanić Šamija<sup>1</sup>, Marta Plejić<sup>2</sup>

*Duchenneova mišićna distrofija najčešća je mišićna distrofija koja se javlja u djece.*

*Cilj istraživanja: Procijeniti pravodobno prepoznavanje kliničke slike, provođenje multidisciplinskog pristupa prema najnovijim smjernicama te analizirati klinički tijek u oboljelih na suvremenoj terapiji.*

*Materijali i metode: Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije izdvojeni su bolesnici s distrofinopatijama. Izdvojeni su podatci o kliničkom tijeku bolesti, kliničkoj slici u trenutku postavljanja dijagnoze, metodama njene potvrde, tipovima mutacija i terapiji koju primaju.*

*Rezultati: U istraživanje je uključeno ukupno devet ispitanika, osam s dijagnozom Duchenneove i jedan s dijagnozom Beckerove mišićne distrofije. Dob pri postavljanju dijagnoze Duchenneove mišićne distrofije bila je u rasponu između dvije i šest i pol godina, dok je kod ispitanika s Beckerovom mišićnom distrofijom postavljena u dobi od jedanaest godina. Od tipova mutacija četvorica ispitanika ima delecije, trojica duplikacije i dvojica točkaste mutacije. Samostalno pokretna su šestorica ispitanika, dok su trojica ovisna o uporabi kolica. Plućna funkcija uredna je kod sedmorice ispitanika, dok su dvojica razvila kroničnu plućnu insuficijenciju i kod njih se primjenjuju metode neinvazivne ventilacije. Na glukokortikoidnoj terapiji ukupno je šestorica ispitanika i svi primjenjuju deflazacort.*

*Zaključak: Pacijenti s Duchenneovom mišićnom distrofijom uz osnovnu progresivnu slabost mišića, razvijaju i komplikacije drugih organskih sustava, što zahtijeva multidisciplinsku skrb. Pojava genske terapije kao uzročne terapije Duchenneove mišićne distrofije stavila je dodatni naglasak na što ranijem postavljanju dijagnoze. Time se postiže dodatno produljenje životnog vijeka te podizanje kakvoće života u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom.*

**Ključne riječi:** MIŠIĆNA DISTROFIJA, DUCHENNEOVA; DJECA; GENSKA TERAPIJA; ATALUREN

## UVOD

Duchenneova mišićna distrofija (DMD) i Beckerova mišićna distrofija (BMD) ubrajaju se u distrofinopatije, skupinu mišićnih distrofija nastalih zbog mutacija u distrofinom genu, smještenom na kromosomu Xp21. Duchenneova mišićna distrofija najčešća je mišićna distrofija koja se javlja u djece. Nasljeđuje se X-vezano recesivno, obolijevaju muška djeca, dok su žene prenositeljice. Mutacija u genu DMD dovodi do gubitka ekspresije proteina distrofina, supsarkolemalnog proteina koji omogućuje snagu, stabilnost i funkcionalnost miofibrila (1). Klinički simptomi

Duchenneove mišićne distrofije zamjećuju se oko 3. godine života, najčešće u razdoblju između 3. i 5. godine. Uzimanjem detaljnije anamneze često se uoči da je motorički razvoj i prije bio usporeniji, kao što je kasniji početak

<sup>1</sup> KBC Split, Klinika za dječje bolesti, Spinčićeva 1, Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2, Split

<sup>2</sup> Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

### Adresa za dopisivanje:

doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, KBC Split, Klinika za dječje bolesti, Spinčićeva 1, Split, e-mail: dadakuzmanicsamija@gmail.com

Primljeno/Received: 03. 11. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 28. 11. 2020.

samostalnog sjedenja ili puzanja. Samostalni hod javlja se otprilike oko 15. mjeseca života, popraćen čestim padovima, nespretnošću i nesigurnošću prilikom hoda. Djeca se žale na umor, teže prate vršnjake prilikom tjelesne aktivnosti, jer se brzo umaraju i često nakon kratke igre moraju sjesti. Simptomi su uočljiviji prilikom trčanja, skakanja ili hoda uz stepenice. Tipičan dijagnostički znak za DMD je pozitivan Gowersov znak koji označava karakterističan manevar otežanog ustajanja iz čučnja, pri kojemu se dijete najprije oslanja na podlogu, zatim na vlastite potkoljenice i natkoljenice da bi se uspravilo, tzv. „penjanje uz vlastito tijelo“. Karakterističan znak je i pseudohipertrofija potkoljenica, gegav hod zbog slabosti ekstenzora kuka, lumbalna lordoza te kontraktura Ahilove tetive koja dovodi do ekvinovarusa i karakterističnog hoda na prstima. Mišići svake godine gube otprilike 2% svoje snage (2). Nepokretnost se kod neliječenih bolesnika javlja potkraj prvog desetljeća života, dok se kod bolesnika liječenih kortikosteroidima javlja dvije do tri godine kasnije. Dob u kojoj dolazi do gubitka sposobnosti hodanja ključni je prediktivni faktor za nastavak tijeka bolesti (3). Respiratorne poteškoće glavni su uzrok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika s DMD-om. Respiratorna se funkcija postupno pogoršava zbog slabljenja respiratornih mišića, interkostalnih i dijafragme. Pogođene su sve respiratorne funkcije - izmjena plinova, aktivnost mukocilijarnog aparata i kontrola disanja tijekom budnosti i sna (3,4). Značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta su kardiološke komplikacije. Nedostatak distrofina u srcu dovodi do razvoja kardiomiopatije, razvija se progresivna fibroza miokarda koja dovodi do ventrikularne disfunkcije i katkad životno ugrožavajućih srčanih aritmija (4). Tjelesna masa može varirati od preuhranjenosti, normalne vrijednosti ili neishranjenosti. Terapija glukokortikoidima povećava apetit, retenciju natrija i vode, a zbog mišićne slabosti ograničena je tjelesna aktivnost. U razdoblju adolescencije raste rizik od neishranjenosti zbog disfagije, kontraktura mandibule i konstipacije (3). Endokrinološke komplikacije koje mogu nastupiti zbog glukokortikoidne terapije uključuju smanjeni rast, odgođen pubertet i, rijetko, adrenalnu insuficijenciju (3, 5). Dio bolesnika s DMD-om može imati određene kognitivne poteškoće, a smatra se da je ekspresija distrofina u mozgu varijabilna i da ovisi o tipu genske mutacije (3,6,7). Životni vijek bolesnika s DMD-om bio je otprilike do 20. godine. Napretkom dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti došlo je do produljenja očekivanog trajanja životnog vijeka za 10 i više godina, a smatra se da će se uvođenjem genskih terapija, koje se već provode, životni vijek osoba s DMD-om dodatno produljiti (3).

Postavljanje pravodobne i točne dijagnoze važan je čimbenik skrbi bolesnika s DMD-om i BMD-om. Od iznimne je važ-

nosti prepoznavanje ranih znakova mišićne distrofije koji se, nažalost, često protumače kao djetetova nespretnost ili lijevnost, stoga se nerijetko ne prepoznaju do 3. ili 4. godine života. Naime, nemotoričke manifestacije (osobito usporen razvoj govora) mogu se propustiti, nema pozitivne obiteljske anamneze u 17–33% slučajeva, roditelji katkad kasno dođu nadležnom liječniku, neuromišićne bolesti su rijetke, a i nadležni liječnik često nema iskustva s ovom bolešću, što pridonosi odgodi dijagnoze i do 30 mjeseci te kasnijem početku farmakološke terapije i rehabilitacije (3). 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 najprije upućuje specijalistu neuropedijatru koji postavlja sumnju na mišićnu distrofiju. Izrazito je važna uloga laboratorijskih pretraga. Najznačajniji probirni test za distrofinopatije je određivanje razine serumske kreatin kinaze (CK) uz određivanje vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Blago povišene ili uredne vrijednosti CK-a dovoljan su uvjet za isključenje bolesti. Kod bolesnika s DMD-om vrijednosti CK-a, ALT-a i AST-a povišene su već od ranih faza bolesti. Nažalost, postoje slučajevi bolesnika s minimalnim kliničkim simptomima u ranoj životnoj dobi kojima se izostavilo određivanje CK-a, a na rutinskim laboratorijskim pretragama povišene vrijednosti ALT-a i AST-a dovele su do pogrešnog fokusa na obradu jetrenih bolesti i pridonijele odgodi dijagnoze. Za postavljanje dijagnoze DMD-a i BMD-a potrebno je obvezno 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% pacijenata s DMD-om ima deleciju ili duplikaciju jednog ili više egzona u genu za distrofin, najčešće se najprije provodi test za utvrđivanje delecija ili duplikacija. Molekularni testovi koji se primjenjuju su: metoda višestrukog 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 polymerase chain reaction* -mPCR) koja je ograničena, jer se tim testom mogu identificirati jedino delecije. Ako nisu nađene delecije ili duplikacije, primjenjuje se metoda sekvenciranja distrofinskog gena. Metodom sekvenciranja gena omogućeno je otkrivanje točkastih mutacija (engl. *nonsense*, besmislene mutacije ili *missense*, mutacije krivog smisla), sitnih delecija i sitnih duplikacija ili insercija. Ako se genetičkim testovima ne potvrdi klinička dijagnoza DMD-a ili BMD-a, izvodi se biopsija mišića. U biopatu mišića imunohistokemijskim se metodama određuje prisutnost distrofina, a pomoću *Western Blot* tehnike mjeri se količina i veliči-

na distrofina. Mišićna biopsija može potvrditi dijagnozu, ali ne i mogućnosti liječenja, jer ne daje informaciju o tipu i lokaciji mutacije (2).

Pedijatri u primarnoj skrbi ili obiteljski liječnici najčešće su prve osobe koje se susreću s djetetom prije postavljanja dijagnoze. Nakon postavljanja dijagnoze neuropedijatar koji vodi dijete s distrofinopatijom preuzima ključnu ulogu u koordinaciji skrbi za bolesnika. Njegova je zadaća prvolinijiski pristup kod akutnih i kroničnih stanja, koordinacija specijalističkih i supspecijalističkih nadzora, pružanje pouzdanih savjeta, kontinuiteta skrbi te uspostavljanje blagostanja bolesnika i njegove obitelji uz poboljšanje kakvoće života (3,6).

Liječenje pacijenta s DMD-om i BMD-om uključuje multidisciplinarni pristup i međusobnu suradnju specijalista različitih struka radi produljenja života i poboljšanja njegove kakvoće. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention -CDC*) u suradnji s odgovarajućim organizacijama (engl. *TREAT- NMD network for neuromuscular diseases, the Muscular Dystrophy Association i Parent Project Muscular Dystrophy*) ažurirao je i nadogradio preporuke iz 2010. godine u praćenju i liječenju pacijenata s DMD-om. Podjela je bitna radi uspostavljanja protokola dijagnostike i liječenja koji se provode u pojedinoj fazi (3).

Velika prekretnica u liječenju DMD-a dogodila se u kolovozu 2014. godine, kad je na tržištu lijekova registriran ataluren. Dotad je liječenje DMD-a bilo ograničeno samo na suportivnu terapiju (3). Ataluren, trgovačkog imena (Translarna® AlmacPharma Services), indiciran je za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofinskom genu u pokretnih bolesnika u dobi od dvije godine i starijih. U besmisleno ili *nonsense* mutaciji zamjena nukleotida rezultira pojavom kodona koji prerano prekida sintezu proteinskog lanca. Glavni razlog za odobrenje atalurena od strane Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency -EMA*) bila je činjenica da donosi inovaciju na terapijsko područje te kliničku dobrobit za rijetku bolest za koju nije postojala druga dostupna terapija. Ataluren kao uzročna terapija DMD-a omogućuje ribosomsku translaciju mRNA-a 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-om (8).

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi kliničke karakteristike, tijek bolesti, dijagnostičke i terapijske postupke kod bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom. Naglasak je bio na utvrđivanju pravodobnosti dijagnoze, određivanju vrijednosti parametara koji su najčešći uzroci komplikacija

bolesti kod pacijenata s Duchenneovom mišićnom distrofijom te prikaz motoričkih sposobnosti kod bolesnika na genskoj terapiji atalurenom.

## ISPITANICI I METODE

Ispitanici su pacijenti liječeni na Zavodu za dječju neurologiju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split, s prebivalištem na dalmatinskom području. Kriterij uključenja bila su djeca do 19 godina liječena na Zavodu za dječju neurologiju 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. Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije izdvojeni su bolesnika 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 prethodni pristanak. Naglasak je bio na informaciji o dobi postavljanja dijagnoze, kliničkom tijeku bolesti, o sadašnjem stanju i svakodnevnom funkcioniranju djeteta te detaljnije informacije o provođenju farmakološke terapije i ostalih terapijskih postupaka. Budući da su respiratorne komplikacije glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta kod bolesnika s DMD-om, naglasak je bio na mjerenju plućne funkcije spirometrijom. Kao kriterij normalnih vrijednosti parametara ventilacije primijenjene su vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) iznad 80% i forsiranog ekspiratornog volumena u 1.sekundi (FEV1) iznad 70-80%. Također smo promatrali primjenu i vrstu asistiranu ventilacije. Ispitali smo gustoću kostiju izmjerenu denzitometrijom, jer se iatrogena osteoporoza smatra čestom nuspojavom glukokortikoidne terapije. Z vrijednost je odstupanje izmjerene vrijednosti BMD-a od prosječne koštane mase osoba iste dobi izraženo u standardnim devijacijama. Smatra se kako i vrijednosti niže od -2 mogu dovesti do patoloških fraktura.

## REZULTATI

U istraživanje je uključeno devet bolesnika s utvrđenom patogenom varijantom u genu za distrofin. Budući da je riječ o bolesti koja se nasljeđuje X- vezano recesivno, svi su pacijenti muškog spola. Od devetorice bolesnika osmorica dječaka ima dijagnosticiranu Duchenneovu mišićnu distrofiju, dok jedan ima Beckerovu mišićnu distrofiju (Tablica 1).

Od devetorice ispitanika šestorica ih ima sposobnost samostalnog kretanja, dok je trojici potrebna upotreba kolica. Od trojice ispitanika koji nisu samostalno pokretni jedan ispitanik ima očuvanu funkciju ruku i može samostalno

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

Broj pacijenta	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, sekvenciranje gena
5	12 god. i 6 mj.	+	DMD	6,5	delecija s pomakom okvira čitanja egzona 65 i 67	biopsija mišića, MLPA, sekvenciranje 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, sekvenciranje gena
9	18 god. i 6 mj.	+	DMD	4,5	duplikacija egzona 19-43	biopsija mišića, MLPA

\* DMD – Duchenneova mišićna distrofija/Duchenne muscular dystrophy, BMD- Beckerova mišićna distrofija/BMD-Becker muscular dystrophy, MLPA- metoda višestrukog umnažanja vezanih proba (engl. *Multiplex Ligation-depend Probe Amplification*)

TABLICA 2. Prikaz ispitanika prema mogućnosti samostalnog kretanja i vremenu proteklom od potvrde dijagnoze, prikaz plućne funkcije ispitanika dobivene spirometrijom i primjenom metoda potpomognute ventilacije te prikaz ispitanika na genskoj terapiji atalurenom

Broj bolesnika	Sadašnja pokretnost	Vrijeme proteklo od postavljanja dijagnoze (godine)	Dob pri korištenju kolica (godine)	FVC	FEV1	Potpomognuta ventilacija	Dob na početku terapije atalurenom	Sposobnost kretanja na početku terapije atalurenom
1	samostalno pokretan	2,5	-	nema podataka	nema podatka	ne koristi		
2	samostalno pokretan	2	-	94%	110%	ne koristi		
3	samostalno pokretan	5	-	101%	109%	ne koristi		
4*	samostalno pokretan	2,5	-	95%	105%	ne koristi	8 god. i 2 mj	samostalno pokretan
5	nije samostalno pokretan	6	8,5	nema podatka	nema podatka	da- NIVtijekom noći		
6	samostalno pokretan	2	-	80%	95%	ne		
7	samostalno pokretan	11,5	-	80%	86%	ne		
8*	nije samostalno pokretan, očuvana funkcija ruku	12,5	14	97%	106%	ne	11 god.	samostalno pokretan
9	nije samostalno pokretan	14	16	48%	52%	Da- NIV tijekom noći, metode potpomognutog kašlja pomoću mehaničkog insuflatora/eksuflatora 3x dnevno		

\* bolesnici na genskoj terapiji atalurenom; NIV- neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom

upravljanje kolicima (Tablica 2). Od parametara plućne funkcije promatrali smo vrijednosti FEV-1 i FVC-a izmjerene spirometrijom (Tablica 2). Kod dvojice ispitanika došlo je do poteškoća pri disanju, koje su dovele do kronične respiracijske insuficijencije. Također smo promatrali primjenu i vrstu asistiranu ventilaciju. Na glukokortikoidnoj terapiji ukupno je šest ispitanika i svi primjenjuju deflazacort.

Trenutno četvorica ispitanika uzima dodatak vitamina D, dok jedan ispitanik uz vitamin D uzima i kalcij. Samo jedan ispitanik prima terapiju bisfosfonatima.

Dvojica ispitanika s utvrđenom besmislenom mutacijom u distrofinskom genu primaju gensku terapiju atalurenom (Tablica 2). Ukupna dnevna doza terapije atalurenom prema smjernicama iznosi 40 mg/kg razdijeljenih u 3 dnevne doze.

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Bolesnici s distrofinopatijama, Duchenneovom i Beckerovom mišićnom distrofijom, uz osnovnu progresivnu slabost mišića koštanog sustava, razvijaju komplikacije brojnih organskih sustava koje značajno pridonose pogoršanju kliničkog stanja i kraćem životnom vijeku. Pravodobna dijagnoza i multidisciplinska skrb prolongirali su životni vijek bolesnika s DMD-om, a razvoj supspecijalističkih grana omogućio je poboljšanje dijagnostičkih metoda i liječenja (3). Time se omogućilo jednostavnije dijagnosticiranje bolesti, njeno rano prepoznavanje i liječenje komplikacija koje se mogu predvidjeti. No potrebno je uočiti i suptilne znakove bolesti (usporen motorni razvoj, usporen razvoj govora...) kako bi se što ranije posumnjalo na DMD i što prije potvrdila dijagnoza (8). Svakako je potrebno još jednom naglasiti važnost pravodobne dijagnoze, jer svaki dan u kojem bolesnik prima farmakološku i provodi fizikalnu terapiju pridonosi produljenju životnog vijeka i boljoj kakvoći života. Dob u kojoj je postavljena dijagnoza našim ispitanicima u rasponu je od dvije do šest i pol godina, što približno odgovara podacima iz literature (3-5 godina). Prilikom uzimanja heteroanamneze od ispitanikovih roditelja simptomi nekih ispitanika manifestirali su se dosta ranije, otprilike između 15.-18. mjeseca života, kao zakašnjeni početak samostalnog hoda, česti padovi i zamor pri uspinjanju stepenicama, često pogrešno interpretirani kao nespretnost. Kod četvorice 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 obvezno 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 jedanaest godina života, što potvrđuje podatke iz literature. Također, kod ispitanika s BMD-om nije pozitivan Gowersov znak. Zasad je glavna dostupna terapija bolesnika koji nisu kandidati za gensku terapiju ona glukokortikoidima i fizikalna rehabilitacija (3). U randomiziranim kliničkim ispitivanjima dokazano je kako glukokortikoidi poboljšavaju mišićnu snagu i funkciju od šest mjeseci do dvije godine. Dugoročna korist liječenja još je nejasna i mora se odvagati s obzirom na nuspojave (5, 9). Samostalno su pokretna šestorica ispitanika, dok trojica nemaju sposobnost samostalnog kretanja, a kreću se uz pomoć kolica. Od trojice ispitanika u kolicima najraniji gubitak samostalne pokretnosti imao je ispitanik u dobi od osam i pol godina, dok je dob preostale dvojice bila 14 i 16 godina. Taj rani gubitak samostalne pokretnosti može se tumačiti izostankom terapije glukokortikoidima. Od trojice ispitanika koji nisu samostalno pokretni jedan od njih ima mogućnost

samostalnog upravljanja kolicima zbog očuvane funkcije ruku, dok preostala dvojica zahtijevaju pomoć pri upravljanju kolicima (2).

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-om (5, 10). Prema najnovijim smjernicama, osim određivanja vrijednosti FVC-a i FEV-a 1 pri spirometriji, preporučeno je i određivanje maksimalnog tlaka u inspiriju i ekspiriju (MIP i MEP), vršnog protoka u kašlju (PCF), kapnografije i polisomnografije (2, 11). Kod dvojice ispitanika došlo je do razvoja kronične respiracijske insuficijencije. Obojici se primjenjuje neinvazivna noćna ventilacija (NIV) pod pozitivnim tlakom, dok se jednom ispitaniku uz NIV primjenjuju i metode potpomognutog kašlja pomoću insuflatora i ekusuflatora. U retrospektivnoj studiji koju je provodila Gomez-Merino dokazana je prolongacija životnog vijeka i smanjena potreba za traheotomijom kod bolesnika kojima je primjenjivana kombinacija NIV-a i metode potpomognutog kašlja. Svim je roditeljima savjetovano provođenje vježbi disanja i iskašljavanja uz redovitu fizikalnu terapiju radi postizanja adekvatne ventilacije pluća, kojom se izbjegava nakupljanje sluzi i razvoj respiratornih infekcija (12).

Jedna od najčešćih nuspojava glukokortikoidne terapije zlatnog standarda u liječenju DMD-a je smanjenje gustoće kostiju. Prema *Bachrachovoj* studiji procijenjeno je da otprilike 20-25% bolesnika s DMD-om liječenih glukokortikoidima dožive patološku frakturu dugih kostiju, što dovodi do ranijeg gubitka samostalne pokretnosti (13). *Bian i sur.* u svom su istraživanju uspoređivali tri skupine bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji, bolesnika s DMD-om, sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i osteogenesis imperfectom (OI) (14). Bolesnici s DMD-om imali su najniže razine vitamina D u usporedbi s onima sa SLE-om i OI-om, unatoč nadomjesnoj terapiji, što govori u prilog pojačavanju doze vitamina D u suradnji s endokrinologom. Od šestorice naših ispitanika na glukokortikoidnoj terapiji petorica ih uzima nadomjesnu terapiju vitaminom D u tekućem obliku, dok jedan ispitanik uzima i nadomjesnu terapiju kalcijem (14). Prema novim smjernicama, koje su u *Lancetu* objavili *Birnkrant i sur.*, denzitometrija je postala samo dopunska pretraga u određivanju rizika za patološke frakture i posljedično deformitete, pa se prednost daje rengenkim snimkama kralježnice. U našoj studiji, prema vrijednostima denzitometrije, dva ispitanika imaju osteopeniju, dok jedan ima osteoporozu unatoč tome što nije na glukokortikoidnoj terapiji. To se može protumačiti gubitkom samostalne pokretnosti kod ispitanika s osteoporozom i smanjivanjem tjelesne aktivnosti koja posljedično može dovesti do smanjenja gustoće kostiju. Jedan ispitanik pokazuje osteoporotične

promjene femura, dok su vrijednosti BMD-a 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 (4).

Genska terapija kao uzročna terapija DMD-a velika je prekretnica u liječenju i smatra se terapijom koja će u budućnosti postati zlatni standard u liječenju distrofinopatija. Zasad je genska terapija dostupna za liječenje određenih tipova mutacija, kao što su besmislene mutacije. Dva ispitanika u našoj studiji s besmislenom mutacijom, utvrđenom genetičkim testiranjem, primaju terapiju atalurenom (15). Prvi ispitanik, koji je započeo terapiju atalurenom tri godine prije početka kliničkog istraživanja, počeo je uzimati glukokortikoidnu terapiju deflazacortom. Prilikom ulaska u studiju sa 11 godina života bio je samostalno pokretan, a u kolicima je završio s otprilike 14 godina. Bitno je istaknuti činjenicu da unatoč nemogućnosti samostalnog pokretanja, ispitaniku se očuvala funkcija ruku, čime mu je omogućeno samostalno pokretanje kolica, održavanje osobne higijene, odijevanje i hranjenje, što je vrlo bitan aspekt u održavanju što većeg stupnja samostalnosti i bolje kakvoće života. Održana funkcija ruku općenito se smatra superiornijom u odnosu na funkciju nogu. Ako se uspoređi kliničko stanje ispitanika s podacima iz literature koji govore o progresiji bolesti, vidljiv je učinak atalurena na usporavanje progresije. Primjena atalurena izdana je po modelu „uvjetnog odobrenja“ i prošlo je relativno malo vremena od registracije da bi se mogli znati svi učinci i brzina djelovanja. Iako je primjena atalurena indicirana kod pokretnih bolesnika starijih od dvije godine, naš je ispitanik primjer učinka i dobiti primjene lijeka i kod bolesnika koji više nemaju sposobnost samostalnog kretanja. To ide u prilog farmaceutskoj kompaniji PTC Therapeutics koja je u lipnju 2019. godine izdala zahtjev za proširenjem indikacija, tj. primjenu atalurena i kod nepokretnih bolesnika (8). Kod drugog je ispitanika primjena atalurena započela u dobi od osam godina i dva mjeseca. Ispitanik nije bio uključen u istraživanje, već je počeo primati terapiju nakon registracije lijeka. Ispitanik uzima glukokortikoidnu terapiju deflazacortom. Učinke atalurena na usporavanje progresije bolesti kod ovog ispitanika još treba istražiti, jer je riječ o kratkom vremenu uzimanja terapije i pokretnom dječaku u preadolescentnoj dobi. Oba ispitanika na genskoj terapiji imaju urednu plućnu funkciju i ne primjenjuju metode asistiranog ventilacije. Još su neke studije genske terapije u tijeku, a odobrenja pojedinih lijekova razlikuju se ovisno o državama. Velike se nade polažu u mikrodistrofinske studije koje su trenutno u tijeku i koje bi omogućile uzročno liječenje svim bolesnicima s distrofinopatijama, neovisno o vrsti mutacije (16).

Glavnim nedostatkom ove studije smatra se mali broj ispitanika, jer je riječ o rijetkoj bolesti, s prebivalištem ispitanika

samo na području Dalmacije. Nedostatak je i dobnog ograničenje, jer su u istraživanje uključeni samo ispitanici do 19. godine pa se nije mogao staviti naglasak na postupak tranzicije bolesnika s DMD-om 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 imaju različite tipove i lokacije mutacija u distrofinskom genu, one se prezentiraju različitim stupnjem težine kliničke slike, pa se određeni parametri koji upućuju na brzinu progresije bolesti ne mogu dovoljno dobro usporediti.

U nekoliko posljednjih godina terapijske mogućnosti u liječenju DMD-a izrazito su napredovale, a u nastajanju su nove genetske i molekularne terapije i ta nas činjenica obvezuje na što ranije kliničko prepoznavanje simptoma bolesti, a time i na pravodobno postavljanje genetičke dijagnoze DMD-a. Sama činjenica da postoji uzročna terapija govori nam koliko je dragocjena rana dijagnoza i što raniji početak terapije koja pruža mnogo nade za uspjeh u liječenju ove bolesti.

## LITERATURA

1. Mardešić D. Neuromuskularne bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. *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. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
4. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
5. 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337
6. Birnkrant DJ, Bushby 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. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7
7. 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. doi: 10.1002/ana.24222
8. PtcBio.Com [Internet], South Plainfield, PTC Therapeutics Inc.: PTC provides update on Translarna™ (ataluren) application for label expansion [citirano 17.7.2020.]. Dostupno na: <https://ir.ptcbio.com/news-releases/news-release-details/ptc-provides-update-translarnatm-ataluren-application-label>
9. 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. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b164
10. 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. doi: 10.1378/chest.07-0458
  11. 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. doi: 10.2217/ce-2019-0171
  12. 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. doi: 10.1097/00002060-200206000-00003
  13. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:521-35. doi: 10.1016/j.ecl.2005.04.001
  14. Bian Q, McAdam L, Grynopas M, Mitchell J, Harrington J. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D<sub>3</sub> supplementation. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:1-7. doi: 10.1177/2333794X19835661
  15. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2
  16. Sarepta.Com [Internet], Cambridge, Sarepta Therapeutics: Gene Therapy Engine Building a gene therapy engine for a range of rare diseases [citirano 17.7.2020.]. Dostupno na: <https://www.sarepta.com/science/gene-therapy-engine>

## SUMMARY

## Diagnostic, clinical and therapeutic challenges in patients with Duchenne muscular dystrophy – patient series reports

Radenka Kuzmanić Šamija, Marta Plejić

*The aim of the study was to assess timely recognition of clinical characteristics and implementation of a multidisciplinary approach according to the latest guidelines, and to analyse clinical course in patients on gene therapy. The research was designed as a cross-sectional and retrospective study. Patients with dystrophinopathies and their contacts were singled out by retrospective analysis of medical documentation. Data on current age, age at diagnosis, type of mutations, methods of confirming the diagnosis, clinical picture and therapy administered were extracted. Nine subjects were included in the study, eight with the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and one with the diagnosis of Becker muscular dystrophy (BDM). The age at diagnosis of DMD ranged between two and six and a half years, while in the subject with BMD it was set at the age of eleven. Considering types of mutations, four patients had deletions, three of them duplications and two of them point mutations. Six subjects were mobile independently, while three subjects were dependent on wheelchair use. Pulmonary function was normal in seven subjects, while two developed chronic pulmonary insufficiency and used non-invasive ventilation methods. Six subjects were on glucocorticoid therapy and all were using deflazacort. In conclusion, patients with DMD, in addition to basic progressive muscle weakness, also develop complications of other organ systems, which requires multidisciplinary care. The advent of gene therapy as a causal therapy for DMD has placed additional emphasis on diagnosing the disease as early as possible. This achieves an additional prolongation of life expectancy and increase in the quality of life in patients with DMD.*

**Key words:** MUSCULAR DYSTROPHY, DUCHENNE; CHILDREN; GENETIC THERAPY; ATALUREN