



Duchennova mišična distrofija – novosti pri diagnosticiranju in zdravljenju

Duchenne muscular dystrophy – novelties in diagnostics and treatment

Tita Butenko,¹ Tanja Loboda,¹ Damjan Osredkar,^{1,2} Aleksandra Zver,³ Uroš Krivec,³ Primož Kotnik,^{2,4} Matjaž Homan,^{2,5} Mirko Topalovič,⁶ Marko Pokorn,^{7,8,9} Katja Groleger Sršen,^{10,11} Petra Lešnik Musek,¹ David Gosar,¹ Alenka Piskar,¹ Robert Košak,¹² Tanja Golli¹

Izvleček

Duchennova mišična distrofija (DMD) je najpogostejša in ena najresnejših mišičnih bolezni otroške dobe. Gre za na kromosom X vezano recesivno živčno-mišično bolezen, ki jo povzroča mutacija v genu za distrofin. Primarno prizadene skeletne mišice in srčno mišico. Pri večini dečkov se klinični znaki bolezni izrazijo z napredujočo mišično šibkostjo med 3. in 5. letom starosti. Mišična šibkost je bolj izražena v proksimalnih kot distalnih mišicah in v začetni fazi bolj vpliva na poslabšanje funkcije spodnjih kot zgornjih udov. Bolezen postopno napreduje. Pri nezdravljenih otrocih večinoma po 11. do 12. letu starosti vodi v takó resno zmanjšanje zmožnosti gibanja, da le-ti že za premagovanje krajših razdalj potrebujejo invalidski voziček. Napredujoča šibkost dihalnih mišic vodi v kronično dihalno odpoved in potrebo po pomoči pri predihavanju.

¹ Klinični oddelek za otroško, razvojno in mladostniško nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija

³ Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁵ Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁶ Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁷ Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁸ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁹ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

¹⁰ Oddelek za rehabilitacijo otrok, Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije, Ljubljana, Slovenija

¹¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

¹² Železniški zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Tita Butenko, e: tita.butenko@kclj.si

Ključne besede: Duchennova mišična distrofija; zdravljenje; nove smernice; izid

Key words: Duchenne muscular dystrophy; treatment; revised guidelines; outcome

Prispelo / Received: 4. 10. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 22. 2. 2021

Citirajte kot/Cite as: Butenko T, Loboda T, Osredkar D, Zver A, Krivec U, Kotnik P, et al. Duchennova mišična distrofija – novosti pri diagnosticiranju in zdravljenju. Zdrav Vestn. 2021;90(9–10):533–49. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3172>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Okvara funkcije srca je splošno prisotna, kajti po študijah so klinični znaki kardiomiopatije prisotni pri vseh bolnikih po 18. letu starosti. Na podlagi klinične slike diagnozo DMD potrdimo z laboratorijskimi in genetskimi preiskavami. V primeru negativnih rezultatov genetskih preiskav, a ob močnem kliničnem sumu za DMD, pa se za potrditev diagnoze poslužujemo mišične biopsije. Zdravljenje bolnikov z DMD zahteva multidisciplinarno obravnavo. Z uporabo kortikosteroidov (KS), fizioterapije, podpornega zdravljenja in opreme s pripomočki sta se življenjska doba in kakovost življenja bolnikov z DMD izboljšala. V fazi razvoja je več zdravil, katerih delovanje se usmerja v zmanjšanje okvare mišic, a tudi zdravil, ki bi odpravile osnovni, tj. genetski vzrok bolezni.

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common and one of the most serious childhood diseases. It is an X-linked recessive neuromuscular disease, caused by mutations in the dystrophin gene, primarily resulting in skeletal and heart muscle abnormalities. In most boys, the first signs of the disease appear as progressive muscle weakness between the ages of 3 and 5 years. The muscle weakness is more pronounced in the proximal muscles, initially affecting the lower limbs to a greater extent than the upper limbs. Untreated, the disease progresses and will cause a serious decline of motor function by the age of 10 to 11 years, when the patients require wheelchairs even for travelling short distances. The progressive respiratory muscle failure results in chronic respiratory insufficiency and the patients require ventilatory support. Heart muscle involvement is consistent, studies showing that cardiomyopathy is present in all patients by the age of 18. The diagnosis of DMD is based on laboratory and genetic testing in patients with suspect clinical manifestations. If genetic testing is negative, muscle biopsy is necessary to confirm the diagnosis in highly suspect cases. Treatment of DMD patients requires a multidisciplinary approach, which coupled with corticosteroid treatment, physical therapy, supportive treatment and specific aids, have led to increased longevity and improved quality of life in these patients. Several drugs are being developed, targeting both the reduction of muscle damage, as well as the basic genetic cause of disease.

1 Uvod

Duchennova mišična distrofija (DMD) je najpogostejša mišična bolezen otrok s pojavnostjo 1 na 3.500 do 5.000 živorojenih dečkov (1-3). Gre za dedno, na kromosom X vezano recesivno živčno-mišično bolezen (ŽMB), ki jo povzroča mutacija v genu za distrofin in pretežno prizadene moške. Glavni bolezenski znak je napredujoča okvara mišic, tako skeletnih kot tudi srčne. Pridružene pa so še druge zdravstvene težave, kar skupaj običajno vodi v izgubo sposobnosti gibanja in prezgodnjo smrt. Diagnoza DMD se večinoma postavi v starosti 5 let, ko postane očitna razlika v gibalnih sposobnostih obolelih otrok v primerjavi z zdravimi vrstniki. V začetku 90. let prejšnjega stoletja je bilo pričakovano trajanje življenja otrok z DMD 20 let. Z napredkom v obravnavi in zdravljenju pa sta se tako kakovost življenja kot življenjska doba izboljšali; slednja zdaj dosega 30–40 let, marsikateri bolnik pa lahko dočaka še višjo starost.

Članek prikazuje pregled védenja o DMD in novosti pri obravnavi ter zdravljenju in rehabilitaciji otrok.

2 Genetika

DMD je na kromosom X vezana dedna recesivna bolezen, ki jo povzroča mutacija v genu DMD na mestu

Xp21, ki kodira skeletno mišično beljakovino distrofin (2,4). Distrofin je umeščen na sarkolemi (plazemski membrani) skeletne mišice in je komponenta velikega glikoproteinskega kompleksa. Deluje kot mehanska povezava med citoskeletom in zunajceličnim matriksom (5).

Primarna posledica te genetske mutacije je okvara skeletnih mišic in srčne mišice. Distrofin omogoča stabilnost, moč in funkcionalnost mišičnih vlaken, njegovo pomanjkanje pa vodi v njihov propad (6-8). Gen DMD je največji gen človeškega genoma, ki vsebuje 79 eksonov in se prepisuje v 14kb dolgo zrelo sporočilno ribonukleinsko kislino (*angl.* messenger ribonucleic acid, mRNA). Velikost gena DMD prispeva k visoki stopnji mutacij v njem (te v tretjini primerov nastanejo *de novo*). Lahko zamaknejo bralni okvir ali tvorijo prezgodnji stop kodon ter tako prekinejo translacijo gena oziroma povzročijo nastajanje skrajšane in nestabilne beljakovine distrofin (1,5). S pravilom "bralnega okvirja" lahko razložimo glavnino fenotipskih razlik med DMD in Beckerjevo mišično distrofijo (BMD); slednja je milejša oblika distrofinopatije. Mutacije, ki zamaknejo bralni okvir, namreč praviloma povzročijo nastajanje nenormalnega in skrajšanega distrofina in povzročajo DMD. Pri mutacijah, ki ohranjajo bralni

okvir, pa nastaja krajši in delno funkcionalni distrofin, ki povzroča blažjo klinično sliko BMD (9,10). Glavnina mutacij pri DMD so intragenske delecije, ki predstavljajo 65–70 % vseh mutacij in se najpogosteje pojavljajo v eksonih 45–53. Duplikacije so prisotne pri 7 % bolnikov, točkaste mutacije ali male delecije/insercije pa pri preostalih (9,11,12). Torej se lahko klinična slika in napoved izida bolezni drastično razlikujeta glede na vrsto in umestitev mutacije (12).

3 Klinična slika

Pri večini dečkov z DMD se klinični znaki bolezni izrazijo med 3. in 5. letom starosti. Razvoj je v prvih nekaj letih življenja običajno normalen ali pa je prisotno le blago zaostajanje pri doseganju razvojnih mejnikov (ponavadi otroci shodijo do 18 mesecev starosti) (13). V obdobju dojenčka se bolezen lahko kaže z blago znižanim mišičnim tonusom in slabšim obvladovanjem glave. Mišična šibkost se ponavadi začne kazati med 2. in 3. letom starosti in sicer z nepravilnostmi pri hoji (npr. hoja po prstih), težave pri teku, težave pri hoji po stopnicah ali pri vstajanju s tal ter s pogostimi padci. Manj pogosto se bolezen pokaže z govornim ali globalnim razvojnim zaostankom. Na bolezen, ki se klinično še ni izrazila, pa lahko posumimo na podlagi naključno najdenih povišanih serumskih vrednosti kreatin kinaze (CK) ali jetrnih transaminaz. Ker so te najdbe lahko povišane že, ko je otrok še brez simptomov, je diferencialnodiagnostično treba pomisliti, da gre lahko za otroka z DMD. Za DMD je značilno, da so sprva bolj okvarjene proksimalne mišice spodnjih udov ter mišice trupa, kasneje pa tudi mišice zgornjih udov in distalne mišice (3,6,14).

Klinični simptomi in znaki, ki se postopno razvijajo, so: zibajoča hoja, pozitiven Gowersov znak (posledica šibkosti mišic kolka in stegenskih mišic ter predstavlja značilen način dvigovanja iz ležečega in/ali sedečega v pokončni položaj; da oseba lahko vstane iz sedečega položaja ali iz lege na hrbtu, se mora sprva obrniti in opreti na komolce in kolena ter jih iztegniti, da lahko dvigne trup; roke, s katerimi se opira na tla, in noge nato postopno približuje, da težišče telesa premakne preko nog; na tej točki oseba lahko sprost eno roko in se prime oz. opre na koleno, čemur sledi enak gib z drugo roko; temu sledi postopno 'plezanje' z rokami navzgor po nogah, da doseže pokončni oz. stoječi položaj; Gowersov znak se kot pozitiven šteje že, če se mora oseba za dvig iz lege na hrbtu obrniti v preusmerjen položaj, kajti 'plezanja' po nogah pri blažji šibkosti proksimalnih mišic lahko ni; Gowersov znak je nespecifičen

znak proksimalne mišične šibkosti, ki ni patognomoničen za DMD), (psevdo)hipertrofična in trda meča, ki so občasno tudi boleča, v kasnejših stadijih pa se pojavijo tudi prikrajšava Ahilovih in drugih tetiv mišic spodnjih udov ter šibkost mišic vratu. Z napredovanjem bolezni postopno ugasnejo tudi kitni refleksi, distalni kasneje kot proksimalni (13,15,16).

Večina dečkov napreduje v mišični moči in gibalnih sposobnostih (čeprav v manjši meri kot sovrstniki) do približno 6. leta starosti; po tej starosti pride do napredujočega slabšanja mišične moči (14). Bolezen hitro napreduje po 7. do 8. letu starosti, nezdravljeni otroci pa postanejo odvisni od invalidskega vozička med 11. in 12. letom starosti. Zaradi izgube funkcije mišic, zmožnosti vzdrževanja drže in gibanja se razvijejo skolioza in kontrakture sklepov. Tipična oblika skolioze je dolga paralitična C-krivina, ki zajema prsno in ledveno hrbtenico, v napredujoči fazi pa pride večinoma tudi do nagiba medenice. Skolioza hitreje napreduje v primerjavi z idiopatskimi skoliozami. Hkrati se zaradi tega ob razvoju osteoporoze zaradi nedejavnosti poveča tudi tveganje za zlome vretenc in dolgih kosti. Po izgubi zmožnosti gibanja se načeloma bolj izrazijo težave na srcu, dihalih in že omenjeni ortopedski problemi. Znano pa je tudi, da se pri bolnikih z DMD pogosteje pozneje pojavi puberteta, so nizke rasti, ob anesteziji in uporabi depolarizacijskih mišičnih relaksantov pa imajo povečano tveganje za maligno hipertermijo (3,13,17).

Kot smo že navedli, bolezen prizadene tudi srce in pljuča. Prizadetost srca se ponavadi kaže z dilatativno kardiomiopatijo in motnjami srčnega ritma (10). Stopnja kardiomiopatije pri 50–80 % bolnikov ni sorazmerna z mišično šibkostjo (18). Prizadetost srca, ki se večinoma kaže z vztrajajočo tahikardijo, je namreč prisotna kar pri do 25 % otrok, mlajših od 6 let. Kljub visokemu deležu dečkov z okvaro srca pa je večina njih zaradi telesne nedejavnosti relativno brez simptomov (10). Nigro in sodelavci (19) so v študiji, objavljeni l. 1990, ugotovili, da se klinični znaki kardiomiopatije izrazijo po 10. letu starosti in so prisotni pri 30 % bolnikov do 14. leta, medtem ko so po 18. letu starosti prisotni pri vseh bolnikih.

Do prizadetosti pljuč pride zaradi napredujoče šibkosti dihalnih mišic. Slednje vodi do neučinkovitega kašljanja, zmanjšane nočne predihanosti (nočne hipoventilacije), motenj dihanja v spanju, pogostejše kot v splošni populaciji pa so tudi okužbe dihal (3,20,21). Pogosto dodatno poslabša dihalne funkcije napredujoča skolioza. Kronična dihalna insuficienca kot posledica restriktivne pljučne bolezni je splošna značilnost teh

bolnikov. Študije so pokazale, da se vitalna kapaciteta pri tej skupini otrok povečuje do približno 12. leta starosti, nato pa začne upadati, in sicer za 4–8 % na leto (22,23). Zapleti v dihalih so tudi glavni vzrok obolenosti in smrtnosti pri bolnikih z DMD (3,20,21).

Izkazalo se je, da so različne izooblike distrofina prisotne tudi v možganih, mrežnici in Purkinijevih celicah. Mutacije teh specifičnih izooblik najverjetneje povzročajo zunajmišične pojave bolezni, ki se kažejo z zapoznelim razvojem govora, motnjami kognicije, vedenja in učnimi težavami kot tudi motnjami pozornosti in hiperaktivnosti ter z avtizmom. Različne študije so pokazale, da je določena stopnja nenapredujoče motnje kognicije prisotna pri nekaterih dečkih z DMD, vendar ne vseh. Poleg tega so rezultati študij pokazali tudi, da so mutacije v distalnih delih gena za distrofin bolj verjetno povezane z motnjami kognicije in da kumulativna izguba izooblik distrofina, ki so izražene v centralnem živčnem sistemu, poveča tveganje za kognitivni primankljaj (13,17). Opisani povprečni inteligenčni kvocient je pri dečkih z DMD 85 oziroma 1 standardno deviacijo pod populacijskim povprečjem (3).

Deklice, ki so nosilke mutacije v DMD genu, so največkrat brez simptomov, vendar pa je znano, da se pri njih lahko razvijejo simptomi okvare skeletnih mišic in srca; te bolnice opredelimo kot "simptomatske prenašalke" (24). Avtorji nekaterih študij poročajo, da je prevalenca okvare skeletnih mišic pri prenašalkah 3–46 %, prevalenca povišane serumske vrednosti CK 53–100 % ter dilatativne kardiomiopatije 8–18 %. Predvsem dilatativna kardiomiopatija predstavlja resen problem, saj se njena pojavnost s starostjo povečuje tudi pri prenašalkah z normalnim elektrokardiogramom (EKG) in brez simptomov, ki so povezani z okvaro skeletnih mišic (25). Srčna distrofinopatija je tudi dejavnik tveganja za miokarditis. Zaradi vsega tega ženske prenašalke potrebujejo ustrezno obravnavo in redno spremljanje pri kardiologu (8,21,25,26).

4 Diagnostične preiskave

Na DMD bi moral pomisliti vsak zdravnik, ki pride v stik z dečkom, za katerega starši povedo, da pogosto pada, da je mišično oslabeled, v kliničnem statusu pa ugotovi pozitiven Gowersov znak. Te težave lahko spremlja tudi zapoznel razvoj govora. Prav tako bi morali na bolezen pomisliti tudi pri vsakem dečku, ki ima globalni razvojni zaostanek ali deklici z nepojasnjeno okvarjeno funkcijo srca.

Serumska analiza krvi pokaže povišane vrednosti mišičnih encimov, ki se izplavljajo v krvni obtok – CK

in transaminaz (predvsem alanin aminotransferaze – ALT ter aspartat aminotransferaze – AST). Na podlagi že opisane klinične slike in laboratorijskih izvidov se odločimo, da pri otroku za potrditev DMD opravimo genetske preiskave. Glede na to, da so delecije in duplikacije v enem ali več eksonih prisotne pri večini bolnikov (do 70 %), je genetska preiskava izbire od ligacije sond odvisna multipleksna metoda verižne reakcije s polimerazo (*angl.* Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Medtem ko MLPA zazna delecije in duplikacije v eksonih, pa ne zazna mutacij v intronih. S tem namenom se, kot druga preiskava, uporablja molekularna kariotipizacija (*angl.* microarray-based comparative genomic hybridization, aCGH). Poleg teh dveh pa se za diagnosticiranje DMD uporabljajo še hkratni reakcija s polimerazo ter sočasno pomnoževanje z več sondami (*angl.* single-condition amplification/internal primer and multiplex amplifiable probe hybridisation). Če se z uporabo ene ali več teh metod identificira in opredeli mutacija v distrofinu, nadaljnje testiranje ni potrebno. Če pa se s temi metodami delecije oz. duplikacije ne da opredeliti, pa je potrebno opraviti sekvencioniranje gena za distrofin, s čimer se usmerjeno iščejo točkaste mutacije ali majhne delecije oz. insercije.

Mišična biopsija v primeru pozitivnega genetskega izvida za DMD ni potrebna. Če pa so genetske preiskave negativne, hkrati pa povišane vrednosti CK ter prisotni klinični simptomi in znaki, skladni z DMD, pa je mišično biopsijo potrebno opraviti zaradi kvantitativne opredelitve izraženega distrofina v vzorcu. Slednjo je potrebno opraviti tudi pri sumu na DMD in pozitivni družinski anamnezi ob še neznanem družinski mutaciji. Dandanes so elektrofiziološke preiskave (elektromiografija, študije prevajanja po živcih) redko potrebne v procesu diagnosticiranja DMD. Za postavitev diagnoze DMD niso nujne (8,25).

V celostno obravnavo sodi tudi genetsko svetovanje družinskim članom bolnika z DMD z namenom opredeliti, kdo je morebitni prenašalec mutacije v genu za distrofin. Takšno testiranje se svetuje ženskim sorodnicam dečka, pri katerem je potrjena diagnoza DMD. V primeru, da preiskava potrdi, da je ženska prenašalka, ima na voljo prenatalno genetsko diagnosticiranje (7,18). Na Kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo (KOOMRN) Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana vsem ženskim sorodnicam obolelega dečka svetujemo genetsko svetovanje pri kliničnem genetiku; nadaljnja genetska diagnostika pa je v domeni kliničnega genetika.

5 Zdravljenje

Januarja 2018 so v *The Lancet Neurology* izšla nova priporočila za celostno obravnavo ter zdravljenje bolnikov z DMD (8,21,28). Le-ta poudarjajo pomen zgodnjega odkrivanja bolezni, zgodnejšega prepoznavanja ter zdravljenja možnih in pričakovanih zapletov, vse z namenom podaljšanja življenjske dobe kot tudi izboljšanja kakovosti življenja bolnikov z DMD.

5.1 Kortikosteroidi

Natančen celični mehanizem pozitivnih učinkov kortikosteroidov (KS) pri zdravljenju DMD ni povsem pojasnjen. Raziskovalci so z delom na mišjih modelih z mišično distrofijo in v študijah pri bolnikih ugotavljali, da so pozitivni učinki KS lahko posledica naslednjih možnosti njihovega delovanja: 1. da spreminjajo ravni mRNA na strukturnih in signalnih genih kot tudi genih, ki sodelujejo pri imunskem odgovoru; 2. zmanjšujejo število citotoksičnih limfocitov T; 3. zmanjšajo vdor in koncentracijo kalcija v citosolu; 4. povečujejo izražanje laminina in regeneracijo mišic; 5. zavirajo apoptozo mišic in celično infiltracijo; 6. povečajo izražanje distrofina; 7. vplivajo na živčno-mišični prenos; 8. ščitijo pred mehansko poškodbo vlaken; 9. upočasnijo nekrozo mišičnih vlaken; 10. upočasnijo hitrost razpada skeletnih mišic; 11. povečajo raven taurina in kreatina v mišicah. Zaključili so, da so za opredelitev celičnih mehanizmov delovanja, ki botrujejo pozitivnim učinkom KS pri zdravljenju DMD, potrebne še dodatne študije (29).

Eden od ciljev zdravljenja s KS je podaljšati čas, ko bolnik samostojno hodi oziroma ima ohranjeno zmožnost premikanja. Uporaba KS v grobem za približno tri leta podaljša zmožnost samostojnega premikanja brez uporabe invalidskega vozička (30). Randomizirane kontrolirane študije so dokazale, da KS vsaj kratkoročno pomembno izboljšajo mišično moč in zmožnosti gibanja pri dečkih z DMD (8,31), ohranjajo dihalno in srčno funkcijo, funkcijo zgornjih udov ter zmanjšujejo potrebo po operaciji skolioze. Zato je to zdravljenje tudi vključeno v zadnja mednarodna priporočila za obravnavo otrok z DMD (8,10,32,33).

Avtorji sedanjih priporočil za uvedbo zdravljenja s KS menijo, da naj bi se KS uvedli najkasneje takrat, ko se pri otroku ustavi razvoj gibalnih veščin, a še preden se pojavi izguba le-teh, to je med 5. in 15. letom starosti. Pri zdravljenju se priporočata prednizon (v končnem odmerku 0,75 mg/kgTT/dan) ali deflazakort (v končnem odmerku 0,9 mg/kgTT/dan). V primeru,

da otrok uvedenega odmerka ne prenaša ali pa se pojavijo izrazitejši stranski učinki, svetujejo zmanjšanje odmerka za 25–33 % ter ponovno oceno zdravljenja po enem mesecu. Če se zmanjša zmožnost funkcionalnega gibanja, svetujejo ponovno povišanje odmerka KS na tarčni odmerek glede na težo na osnovi začetnega odmerka ter ponovno oceno čez 2 do 3 mesece. Uvedbo KS priporočajo tudi pri bolnikih, ki se ne zmorejo več samostojno premikati. Tem priporočilom sledimo tudi na KOOMRN Pediatrične klinike UKC Ljubljana.

Kljub navedenim napotkom pa preferenčni KS, optimalni odmerek ter režim odmerjanja niso znani. V nekaterih študijah so se dnevni odmerki prednizona/prednizolona ali deflazakorta izkazali za uspešnejše v primerjavi z intermitentnim režimom jemanja glede učinka na ohranjanje zmožnosti gibanja, vendar so bili takšni odmerki povezani z večjim tveganjem za stranske učinke (34,35).

Po drugi strani pa so objavljene tudi študije, v katerih se je 1-krat tedensko prejemanje prednizona izkazalo za enako učinkovito kot dnevno prejemanje prednizona. Faza 3 dvojno slepe, randomizirane kontrolirane študije je primerjala deflazakort 0,9 mg/kgTT/dan, deflazakort 1–2 mg/kgTT/dan, prednizon 0,75 mg/kgTT/dan in placebo. V vseh skupinah, ki so bile zdravljene, so, v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo, opažali izboljšano mišično moč. Ugotavljali so tudi, da je deflazakort, v primerjavi s prednizonom, povezan z manjšim prirastom telesne teže. Študija o primerjavi varnosti in učinkovitosti deflazakorta v primerjavi s prednizonom pa še poteka (8,36–38).

Menimo, da so potrebne dodatne študije, ki bi natančneje opredelile vpliv KS na podaljševanje časa, ko je otrok še zmožen samostojnega gibanja, in druge pozitivne učinke na zdravje otrok z DMD, najprimernejši čas uvedbe zdravljenja, vrsto KS ter režim odmerjanja, vendar tudi študije, ki bi poleg že znanih stranskih učinkov KS (najpogostejši so čezmerna telesna teža, nizka rast, spremembe vedenja, kušingoidni videz in čezmerna poraščenost) (36,38) natančno opredelile dolgoročne neželene učinke njihove uporabe pri bolnikih z DMD.

V želji po zdravilu, ki bi bilo enako ali bolj učinkovito kot KS in bi ob tem imelo manj stranskih učinkov, pa so razvili vamorolone. Vamorolone je novo (prvo v svojem razredu) protivnetno sintetično steroidno zdravilo, ki, kot kaže, optimizira klasične protivnetne učinke KS. Raziskave o učinkovitosti in varnosti vamorolona na živalskih modelih s kroničnimi vnetnimi stanji, vključno z mišjimi modeli z DMD, so, ob primerjavi vamorolona s prednizonom, pokazale ohranitev protivnetnih

učinkov prednizolona in odsotnost stranskih učinkov. Ohranitev protivnetnih učinkov in izguba stranskih učinkov v predkliničnih modelih je v skladu z mehanizmom delovanja vamorolona; le-ta namreč blokira z nuklearnim faktorjem κB (NF- κB) povezane provnetne signale kot ligand/receptor v monomernem stanju, namesto v klasičnem molekularnem modelu dimernih kompleksov ligand/receptor (39,40).

Conklin in sod. (39) so opravili multicentrično, odprto, dvotedensko študijo faze IIa, v katero so vključili 48 mobilnih dečkov z DMD v starosti 4 do < 7 let, ki še nikoli niso prejeli KS. Dečke so zaradi preučitve učinkovitosti in varnosti različnih odmerkov vamorolona razdelili v štiri skupine po 12 otrok; v prvi skupini so otroci prejeli vamorolone v dnevni odmerku 0,25mg/kgTT/dan, v drugi v odmerku 0,75 mg/kgTT/dan, v tretji 2,0 mg/kgTT/dan in v zadnji skupini v odmerku 6,0 mg/kgTT/dan. Rezultati so pokazali, da je vamorolone varen in da so ga bolniki dobro prenašali tudi v najvišjem dnevni preučevanem odmerku (6,0 mg /kgTT/dan). Ugotovili so tudi, da je farmakokinetika vamorolona podobna farmakokinetiki prednizolona. Študija je pokazala tudi boljšo varnost vamorolona v primerjavi z glukokortikoidi, saj so izsledki pokazali zmanjšanje inzulinske rezistence, pozitivne učinke v kostni premeni in zmanjšanje zavore nadledvične žleze. Poleg omenjenega so ugotavljali tudi protivnetni mehanizem delovanja in pozitiven učinek na stabilnost plazemske membrane; vse to pa so dokazovali s padcem vrednosti serumske CK, odvisnim od odmerka vamorolona.

Pozitivne učinke vamorolona za zdravljenje DMD so v nedavno objavljeni študiji ugotovili tudi Hoffman in sod. (40). Po 24-tedenskem zdravljenju z vamorolonom so ugotovili izboljšano mišično funkcijo (ocenjeno s časom, potrebnim za vstajanje), porast osteokalcina (biološkega označevalca za tvorbo kosti). Ob tem so ugotovili tudi nižje vrednosti bioloških označevalcev zavore nadledvične žleze in inzulinske rezistence, ko so primerjali rezultate z že objavljenimi študijami pri bolnikih z DMD, ki so se zdravili z glukokortikoidi.

Da bi optimizirali zdravljenje DMD, so različni avtorji preučevali varnost in učinkovitost veliko zdravil različnih skupin (antiholinesterazno zdravilo galantamine; antioksidante, ki delujejo na biokemične in metabolne poti, kot npr. alopurinol, kreatin, glutamin, idebenon; zdravila, ki vplivajo na rast, višino in mišično funkcijo – mazindol, rastni hormon; zdravila, ki povzročajo spremembe v sarkolemi in akumulaciji kalcija – verapamil; zdravila, ki vplivajo na tok krvi v mišicah, protivnetna zdravila – azatioprin, ciklosporin,

KS ...). Zaenkrat velja, da kot prepričljivo zdravljenje, ki lahko spremeni naravni potek bolezni, še vedno veljajo KS (prednizon/prednizolon/deflazakort). Koencim Q10 in kreatin sta v posameznih študijah pozitivno vplivala na določene mišične funkcije brez stranskih učinkov; za idebenon (sintetični analog koencima Q10) pa so na podlagi izsledkov 52 tednov trajajoče študije, v katero so vključili 31 bolnikov z DMD, ugotovili, da naj bi ta dolgoročno pozitivno vplival na pljučno funkcijo (41).

5.2 Zdravljenje srčno-žilnih težav

Srčno-žilni zapleti so pri bolnikih z DMD glavni vzrok za obolevnost in umrljivost, ki sta povezani z boleznijo. Pomanjkanje distrofina v srčni mišici se kaže s kardiomiopatijo. Z napredovanjem bolezni funkcija srca slabi, zato se razvijejo klinični znaki srčnega popuščanja, poleg tega pa je prisotno tudi tveganje za razvoj življenja ogrožujočih motenj ritma (21).

Kot smo že navedli, je dilatativna kardiomiopatija po študiji, ki so jo objavili Nigro in sod., prisotna pri vseh bolnikih z DMD po 18. letu starosti (19). Starost ob pojavu dilatativne kardiomiopatije in njena stopnja pa močno variirata in nista odvisni od posameznikove mutacije v genu za distrofin (42). Poleg tega se je potrebno zavedati, da so znaki in simptomi pri bolnikih, ki imajo zelo zmanjšane zmožnosti gibanja (in ne hodijo), pogosto subtilni (21). Zaradi vsega navedenega dečki z DMD potrebujejo redno spremljanje kardiologa, da bi zgodaj prepoznali zmanjšanje iztisne frakcije levega prekata (LV) (42). Tudi v zadnjih priporočilih za obravnavo otrok z DMD, ki so jih objavili Birnkrant in sod. (21), je zapisano, da naj bo v multidisciplinarno obravnavo teh otrok že zgodaj vključen kardiolog, če je možno z dodatnimi znanji o zdravljenju kardiomiopatije in srčnega popuščanja, ki sta povezana z ŽMB.

Ob postavitvi diagnoze DMD se pri bolnikih, ki še zmorejo hojo, in bolnikih, ki so to zmogli še pred kratkim, svetuje redni, 1-krat letni (do starosti 10 let) pregled pri kardiologu, vključno z EKG in slikovnimi preiskavami srca. Metoda izbire sledenja je magnetno-resonančno slikanje (MRI) srca, ki pa se, zaradi potrebe po anesteziji, načeloma izvaja od starosti 6 do 7 let dalje; do te starosti pa se priporoča redno 1-krat letno ultrazvočna preiskava (UZ) srca. Po 10. letu starosti pa se zaradi povečanega tveganja za pojav disfunkcije LV svetuje vsaj 1-krat letno kardiološka ocena; če se pojavijo simptomi in/ali znaki srčnega popuščanja pri pregledu ali ob opravljenih slikovnih preiskavah (npr. povečanje LV, disfunkcija LV), pa kardiolog oceni, ali je

potrebno pogostejše spremljanje.

Največja sprememba v zadnjih priporočilih je, da se zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI) lahko uvedejo v zdravljenje pri dečkih brez simptomov, mlajših od 10 let, brez znakov nenormalnosti pri MRI srca ali UZ srca. Izbor ACEI kot tudi odmerek sta v domeni kardiologa (21). Študiji, ki ju je opravil Duboc s sod. (l. 2005 in l. 2007), v katerih je preučeval učinek ACEI perindopriila na začetek in napredovanje disfunkcije LV pri bolnikih z DMD, sta namreč pokazali, da je bila zgodnja uvedba ACEI povezana s kasnejšim pojavom disfunkcije LV in manjšo umrljivostjo (43-45). Farmakološko zdravljenje pa je potrebno, ne glede na starost, uvesti pri nenormalnem UZ ali MRI srca ali v primeru kliničnih simptomov za srčno popuščanje v skladu s splošnimi smernicami za zdravljenje srčnega popuščanja. Po ugotovljenemu poslabšanju funkcije LV, poleg ACEI ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev (ARB) uvedemo dodatno terapijo z beta zaviralcem in mineralokortikoidnim antagonistom. Pri dodatnem poslabšanju funkcije LV pa se antikongestivno zdravljenje še intenzivira (21).

Pri bolnikih v poznem stadiju bolezni, tj. dolgo po tem, ko so izgubili zmožnost hoje, je v luči pričakovane napredovanja slabšanja srčne funkcije oz. stopnjevanja srčnega popuščanja z namenom zgodnjega optimalnega zdravljenja priporočljiva pogostejša obravnava pri kardiologu v časovnih okvirih po njegovi presoji. Simptomatsko srčno popuščanje se pri bolnikih, ki so izgubili samostojno gibanje, namreč težko diagnosticira, saj se sicer začetni simptomi srčnega popuščanja prepoznajo na osnovi fizične zmogljivosti (klasifikacija srčnega popuščanja NYHA). Pri teh bolnikih so vidni šele znaki že napredovalega srčnega popuščanja, kot so npr. nezmožnost opravljanja dnevnih dejavnosti, izguba na telesni teži, bruhanje, bolečina v trebuhu in motnje spanja. Izrednega pomena je tudi zagotovitev optimalne respiracijske podpore, kajti nenormalno delovanje pljuč vpliva na delovanje srca.

Poleg srčnega popuščanja bolnike z DMD z močno oslABLJENO funkcijo LV ogrožajo tudi trombembolije in pa motnje srčnega ritma. Med motnjami ritma so najpogostejše fibrilacija preddvorov, prekatna tahikardija in prekatna fibrilacija. Pri bolnikih s poslabšanjem funkcije LV ali fibrozo miokarda se priporoča enkrat letno snemanje 24-urnega EKG s holterjem. Med bolniki, ki imajo neobstoje motnje srčnega ritma, pa je metoda izbire EKG samo ob dogodkih (*angl.* event recorder). Uvedba antitrombotikov, antiaritmikov ali vstavitev specifičnih kardioverterskih defibrilatorjev pa je v domeni kardiologa (21).

5.3 Zdravljenje dihalnih težav

V sklopu napredovanja DMD se moč mišic prsnega koša, trebušne prepone (najpomembnejše dihalne mišice) in trebušne stene postopoma slabša, predvsem po izgubi samostojnega gibanja. Neaktivnost, nepravilna drža, čezmerna telesna teža in sprememba oblike prsnega koša še dodatno prispevajo k poglobljajoči se dihalni odpovedi in oslabei učinkovitosti kašljanja ter vodijo do dihalnih zapletov: neučinkoviti vzorec plitvega dihanja, nehomogena predihanost pljuč s pojavom atelektaz, težko potekajoča pljučnica in kronična dihalna odpoved. Brez učinkovite dihalne podpore napredovanje bolezni privede do kronične dihalne stiske, dolgotrajnih in težko potekajočih okužb dihal ter bolnika izpostavlja visokemu tveganju za slab izid bolezni ob dihalni odpovedi ali poglobljajoči se kardiomiopatiji. V primeru, če se ne zdravijo, imajo bolniki veliko tveganje za razvoj hude dispneje, potrebe po dolgih hospitalizacijah zaradi atelektaz ali pljučnic in tveganje za smrt kot posledico dihalne odpovedi ali srčnih aritmij zaradi dihalnih težav (7,21).

Zadnje smernice posebej poudarjajo pomen zgodnje obravnave, katere cilj je dolgotrajno ohranjanje pljučne funkcije in »odložitev« upadanja pljučne funkcije. Upad pljučne funkcije v začetku ne kaže simptomov, zato ga bolniki sami pravočasno ne zaznajo. Zato se v fazi, ko so bolniki še zmožni samostojnega gibanja, svetuje 1-krat letno redno spremljanje pljučne funkcije s spirometrijo – predvsem FVC.

Poleg tega se pri bolnikih, ki se gibljejo samostojno in imajo simptome in/ali znake motenj dihanja v spanju, in pri tistih, pri katerih je prišlo do porasta telesne teže ob terapiji s KS, svetuje tudi nočna poligrafija/polisomnografija (PSG) z namenom objektivno oceniti motnje dihanja v spanju.

Vodilni centri za ŽMB opravljajo nočne poligrafije/PSG rutinsko enkrat letno pri bolnikih, ki samostojno več ne hodijo (neodvisno od FVC), in tudi pri vseh bolnikih, ki še hodijo in imajo $FVC < 50\%$. Prisotnost kliničnih znakov motenj dihanja v spanju ali pogostih/težko potekajočih okužb dihal so opozorilni znak za potrebo po dodatni usmerjeni analizi dihanja v spanju (46).

Obstruktivna apneja v spanju, ki se pogosto pojavlja skupaj s smrčanjem, poleg povzročanja povečane dnevne utrujenosti in glavobola, povečuje tudi tveganje za srčno-žilne zaplete, in sicer hipertenzijo, kap ter srčno odpoved (47). Razen smrčanja so to pozni znaki nočne hipoventilacije, ki se jim s proaktivnim pristopom želimo izogniti.

Študije spanja se lahko uporabljajo tudi kot alternativna metoda za spremljanje stanja dihal pri tistih bolnikih, ki ne morejo sodelovati pri običajnih testih pljučne funkcije.

Kot smo že navedli, se po izgubi zmožnosti samostojnega gibanja pričakuje več zapletov v dihalih. Zato se v tem stadiju bolezni svetuje spremljanje pljučne funkcije na 6 mesecev. Poleg FVC se priporoča spremljanje maksimalnega inspiracijskega in ekspiracijskega tlaka, moč kašlja, nasičenost krvi s kisikom s pulzno oksimetrijo (SpO_2); vsakih šest mesecev ali kadarkoli je $SpO_2 \leq 95\%$ na sobnem zraku, pa se svetuje tudi transkutano merjenje delnega tlaka ogljikovega dioksida v krvi ($P_{iC}CO_2$) ali delnega tlaka ogljikovega dioksida v izdihanem zraku ($P_{eT}CO_2$).

Na podlagi rezultatov teh preiskav se bolniku, v skladu z njegovimi potrebami in zmogljivostmi, svetuje uporaba pripomočkov za respiracijsko fizioterapijo (npr. masator – naprava, ki z vibracijami stene prsnega koša in z ustrezno ročno tehniko omogoča lažje čiščenje spodnjih dihalnih poti, aspirator, izkašljevalnik ...). V primeru izpolnjevanja meril se uvede neinvazivno ventilacijo v spanju in, kadar je potrebno, tudi podnevi (podpora dihanju preko ustnika) in ob izrazito napredovali bolezni razmislek o smotrnosti invazivne dihalne podpore.

Pogostokrat pljučno funkcijo poslabša še napredujoča skolioza. Pri teh bolnikih je potrebno izvesti kirurško korekcijo skolioze. Značilen tip skolioze pri bolnikih z DMD je dolga paralitična C-krivina, ki zajema prsno in ledveno hrbtenico z nagibom medenice. Običajno je potrebno izvesti korekcijo skolioze in zatrditev hrbtenice, ki sega od 4. prsnega do 1. križnega vretenca s fiksiranjem tudi na medenico.

Z rednim sledenjem bolnika ter nudenjem navedene podpore dihanju se zmanjša število dihalnih zapletov ter izboljša kakovost življenja kot tudi podaljša preživetje. Ustrezno dihalno podporo zagotavlja tim pulmologa in dihalnega fizioterapevta/medicinske sestre s specializiranimi znanji, ki staršem zagotovijo ustrezno izobraževanje za zagotavljanje optimalne dihalne podpore na domu.

Vsem bolnikom, ne glede na fazo bolezni, se priporoča redno cepljenje proti nalezljivim boleznim. Ne smejo pa se cepiti z živimi cepivi tisti bolniki, ki prejemajo visok odmerek KS (več kot 20 mg ali več kot 2 mg/kgTT prednisolona na dan). Če otrok z DMD ni prebolel noric, ga je pred uvedbo zdravljenja s KS smiselno cepiti z dvema odmerkoma živega oslabiljenega cepiva v presledku 6 tednov, če pa to ni več izvedljivo, je priporočljivo cepiti tiste njegove družinske člane, ki

norici še niso preboleli. Bolnika z DMD je potrebno vsako jesen cepiti proti gripi, priporoča pa se tudi cepljenje proti pnevmokokom. Najboljšo zaščito pred pnevmokoknimi okužbami dosežemo z uporabo konjugiranega cepiva v za starost potrebnem številu odmerkov, ki mu po dveh mesecih sledi še en odmerek polisaharidnega cepiva. Od leta 2015 je konjugirano pnevmokokno cepivo na voljo vsem otrokom v Sloveniji, pri bolnikih z DMD, starih 5 let in več, ki so že na visokem odmerku KS. Zaradi imunske oslabelosti stroške pnevmokoknega konjugiranega cepiva krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), sicer pa morajo osebe, starejše od 5 let, ki ne prejemajo KS, stroške konjugiranega cepiva plačati same, stroške polisaharidnega cepiva pa nosi ZZZS (21,48).

5.4 Zdravljenje endokrinološke in presnovne sobolewnosti

Oslabljen mišična moč zaradi napredovanja osnovne bolezni in zdravljenja s KS sta glavna dejavnika tveganja za zmanjšano kostno gostoto in povečanje tveganja za zlom. Do zloma lahko pride že tudi ob manjšem padcu. Najpogostejši so zlomi kosti spodnjih udov ter vretenc. Poleg zlomov, ki so klinično zaznani, se pri dečkih z DMD pojavljajo tudi zlomi brez simptomov, predvsem vretenc. Nezdravljeni zlomi povzročajo kronično bolečino v hrbtu in deformacije hrbtenice, zlomi kosti udov pa lahko vodijo v prezgodnjo izgubo pomicnosti. V zadnjih smernicah za obravnavo dečkov z DMD zato Birnkrant in sod. (21) poudarjajo pomembnost zgodnjega odkrivanja, prepoznavanja in zdravljenja posameznikov s povečanim tveganjem za zlom kosti. Pri odkrivanju si pomagamo z meritvami mineralne kostne gostote z dvojno rentgensko absorpciometrijo (denzitometrijo), še bolj pomembno pa se zdi rutinsko rentgensko slikanje hrbtenice v stranski projekciji pri posameznikih s povečanim tveganjem zaradi zdravljenja s KS ali zaradi telesne nedejavnosti. Tako se poleg obdobje denzitometrije svetuje tudi obdobje rentgensko slikanje prsno-križnega dela hrbtenice; pri dečkih, ki so zdravljeni s KS na 1–2 leti, pri ostalih pa na 2–3 leta. Poleg slikovnih preiskav si pri oceni zdravja kosti pomagamo tudi s krvnimi preiskavami: določimo vrednosti kalcija, fosfata, alkalne fosfataze, parathormona, vitamina D in parametre kostne premene. Endokrinolog ima poglobljeno vlogo pri načrtovanju primarne in sekundarne preventive ter zdravljenju znižane kostne gostote. Osnova preprečevanja in zdravljenja je zadosten vnos Ca, vzdrževanje normalnih vrednosti vitamina D in zmanjševanje dejavnikov tveganja za znižano

kostno gostoto (KS, telesna nedejavnost). Blage zlome brez simptomov je treba natančno spremljati. Pri zmernih in hudih zlomih brez simptomov ter pri vseh zlomih s simptomi v predelu prsno-križnega dela hrbtenice pa Birnkrant in sod. priporočajo zdravljenje z intravenskimi bisfosfonati (21).

V sklopu endokrinološke obravnave je pomembno tudi spremljanje telesne rasti, pubertetnega razvoja in morebitne disfunkcije nadledvične žleze. Pri dečkih z DMD, ki so zdravljeni s KS, je zmanjšana hitrost rasti dokaj pogosta. V sklopu spremljanja je zato potrebno ob vsakem pregledu (vsaj na 6 mesecev) opredeliti telesno višino, pri nepomičnih pa za opredelitev rasti lahko uporabimo tudi druge avksološke meritve, kot so meritve dolžine posameznih dolgih kosti. V primeru nizke rasti in/ali upočasnjene rasti je potrebna endokrinološka obravnava kot pri drugih otrocih. Opisano je tudi zdravljenje z rekombinantnim rastnim hormonom. Zpoznela ali nepopolna puberteta v sklopu zdravljenja s KS ali ob slabši prehranjenosti sta v skladu s sekundarno-terciarnim hipogonadizmom. Ob izključitvi vzrokov za hipogonadizem je na mestu zdravljenje s testosteronom, ki ga odredi in odmerja endokrinolog. Pomemben cilj zdravljenja s testosteronom je ohranjanje kostnega zdravja oz. zdravljenje znižane kostne gostote kot posledice hipogonadizma. Opisana je tudi iatrogeno povzročena insuficienca nadledvične žleze ob zdravljenju s KS. Bolniki, ki prejemajo KS, morajo biti seznanjeni z možnostjo akutne insuficience nadledvične žleze, ki je življenje ogrožujoče stanje. Pri osebah z DMD, predvsem tistih, ki prejemajo velike odmerke KS, s simptomi oz. kliničnimi znaki, skladnimi z addisonsko krizo, je potrebno nujno takojšnje zdravljenje s hidrokortizonom.

V holistični pristop k obravnavi DMD sodi tudi opredeljevanje s KS in zmanjšano telesno aktivnostjo povezanih presnovnih zapletov, kot so debelost, t. i. preddiabetes in različne komponente metaboličnega sindroma.

5.5 Zdravljenje gastrointestinalnih težav ter zagotavljanje ustreznega prehranskega statusa

Zaprte je ena najpogostejših gastrointestinalnih (GIT) težav pri bolnikih z DMD, saj imajo le-ti ponavadi prisotnih več dejavnikov tveganja (nezmožnost gibanja, šibkost trebušnih mišic, podaljšan čas prehoda blata preko debelega črevesja, dehidracija). Za preprečevanje razvoja zaprtja je potrebna skrb za uravnoteženo prehrano z zadostnim vnosom balastnih snovi in

primeren vnos tekočin, če pa to ne zadošča, se svetuje redna/dnevna uporaba peroralnih osmotskih mehčalcev blata in odvajalnih svečk, ki pospešijo peristaltiko črevesa.

Kot pogosta GIT težava se pojavlja tudi gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), na pojav katere vplivajo predvsem motena motiliteta požiralnika, upočasnjeno praznjenje želodca (gastropareza) ter prisotnost skolioze kot tudi zdravljenje s KS. GERB se primarno zdravi z zdravili, in sicer z zaviralci protonske črpalke. Ob tem pa se je potrebno zavedati, da je dolgotrajno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke povezano z večjim tveganjem za pojav znižane kostne gostote, pomanjkanja vitamina B12, okužb, kot je pljučnica. Potrebno je tudi svetovanje glede ustrezne prehrane, v smislu manjših in pogostejših obrokov ter ustrezno zmanjšanje vnosa maščob.

Gastropareza lahko vodi v postprandialno bolečino v trebuhu, slabost, bruhanje in izgubo teka. Ob potrditvi gastropareze z ustreznimi preiskavami se le-to poskuša zdraviti s spremembo prehrane kot pri zdravljenju GERB, terapijo s prokinetiki in, v primeru neuspeha, tudi z vstavitvijo gastro-jejunalne hranilne cevke.

Pri bolnikih, predvsem v kasnejših stadijih bolezni, se pojavijo tudi težave s težkim požiranjem in kontrakturnimi čeljustnih mišic. Ta dejavnika močno otežita hranjenje in vplivata na splošno stanje bolnika (izguba telesne mase še pospeši postopno izgubo moči dihalnih mišic), zato je izrednega pomena pravočasna seznanitev bolnikov in njihovih staršev/skrbnikov z možnostjo hranjenja s pomočjo hranilnih cevk bodisi preko nazogastrične sonde oziroma predvsem preko perkutane gastrostome.

V luči vsega navedenega je potrebno poudariti, da je zagotavljanje optimalne telesne teže bolnikov z DMD ključnega pomena. Bolniki z DMD imajo namreč v zgodnjem življenjskem obdobju povečano tveganje za čezmerno telesno maso (predvsem na račun KS in izgube zmoglosti gibanja), kasneje pa jih, zaradi težav pri hranjenju in požiranjju ter kontrakturnosti čeljustnih mišic, ogroža prenizka telesna masa. Prehransko neravnovesje pa, kot že omenjeno, negativno vpliva tako na skeletno mišičje kot tudi na dihalni in srčno-žilni sistem. Zato je pomemben člen multidisciplinarnega tima tudi dietetik, ki z rednim spremljanjem kliničnega stanja bolnika, spremljanjem telesne mase in višine bolniku svetuje glede zdrave, uravnotežene prehrane, ki mora zagotavljati optimalni vnos kalorij, beljakovin, tekočin kot tudi vitaminov in elektrolitov, predvsem kalcija in vitamina D (8,49).

5.6 Psihološki vidiki obravnave otrok in mladostnikov z DMD

Psihološka obravnava je eden pomembnih vidikov celostne obravnave otrok in mladostnikov z DMD (28), saj zahteva življenje s to boleznijo od bolnikov in njihovih svojcev prilagajanje na različne, z boleznijo povezane zdravstvene in telesne omejitve. Obenem na kakovost življenja bolnikov poleg tega vplivajo pogoste pridružene razvojno-nevrološke ter psihopatološke motnje.

Pri otrocih in mladostnikih z DMD so bolj pogoste pridružene specifične težave na področju spoznavnih sposobnosti ter intelektualna manjzmožnost. Pri preizkusih intelektualnih sposobnosti dosegajo v povprečju za približno en standardni odklon nižje rezultate glede na zdrave vrstnike. V pregledni raziskavi so Cottonova in sodelavci (50,51) pri 1.224 bolnikih z DMD ugotovili, da je kar 35 % otrok z DMD doseglo rezultate v območju intelektualne manjzmožnosti ($IQ \leq 70$), bistveno več kot v splošni populaciji otrok (približno 2 %). Raziskave v zadnjih desetih letih so poleg tega pokazale, da so take težave bolj pogoste pri bolnikih z okvaro distalnega dela gena DMD, povezanega z uravnavanjem prenatalnega razvoja centralnega živčevja (52,53).

Poleg razlik v splošnih intelektualnih sposobnostih so različne raziskave potrdile tudi večjo pojavnost primanjkljajev v specifičnih spoznavnih sposobnostih. Med njimi so težave v besednem razumevanju in izražanju, besednem spominu ter avtomatizaciji miselnih procesov, kar pri otrocih z DMD povečuje tveganje za pojav specifičnih učnih težav, kot so disleksija, diskalkulija in disgrafija (54-57).

Zaradi opisanih težav na področju spoznavnih sposobnosti ter telesnih omejitev, ki izhajajo iz bolezni, otroci in mladostniki z DMD pogosto izkazujejo tudi slabše prilagoditvene spretnosti na področjih sporazumevanja in socialnih veščin, praktičnih vsakodnevnih veščin ter na področju gibalnih spretnosti (58).

Pri otrocih in mladostnikih z DMD je opisana povečana izraženost simptomov različnih psihopatoloških motenj (59). V mnogih primerih so klinično pomembno izraženi (56,60), najpogosteje v obliki tesnobe (29,3 %), depresije (27,4 %), obsesivno kompulzivne motnje (4,8–11 %) in/ali motnje avtističnega spektra (3,1–21 %). V povezavi s slednjo, lahko pa tudi neodvisno od nje, imajo lahko dečki z DMD tudi več težav s procesiranjem senzornih dražljajev. Poročajo o hiper- oz. hiposenzitivnih reakcijah na slušne, vidne, taktilne, olfaktorne, oralne in vestibularne dražljaje (61). Ena najpogosteje pridruženih motenj pri DMD je motnja pozornosti in hiperaktivnosti (*angl.* Attention Deficit Hyperactivity Disorder,

ADHD) (9–45 %). Hinton in sodelavci (56) pri približno četrtini dečkov z DMD opažajo pomembne težave s pozornostjo, ki jih spremljajo pogoste težave z uravnavanjem vedenja, nizka frustracijska toleranca, agresivnost, ključovalno vedenje in miselna togost.

DMD pa ne prizadene le bolnikov, ampak je kot kompleksna in kronična napredujoča bolezen veliko breme za celotno družino. Breme, ki ga družina občuti, se zrcali na vsakodnevni praktični in duševni ravni. Učinek bolezni se na vsakodnevni praktični ravni zrcali v spremenjenih družinskih odnosih in obsegu socialnih in prostočasnih dejavnostih družinskih članov ter v finančnih izzivih. Na duševni ravni je učinek bolezni razpoznaven v čustvenih odzivih, ki jih družinski člani doživljajo zaradi bolezni, kot so npr. občutki izgube, žalosti, napetosti, občutek nezmožnosti soočanja s situacijo (62). Večji izziv za starše otrok z DMD pa je tudi vzgoja (63). V primerjavi s starši zdravih otrok poročajo o višji stopnji stresa (63,64) ter občutkih krivde, žalosti in depresivnosti v povezavi z otrokovo boleznijo (62,65). Stopnja izraženosti teh težav ter učinkovitosti staršev pri soočanju z njimi so odvisni od stopnje napredovanja otrokove bolezni, doživljanja bolezni kot bremena, medosebne podpore ter finančnih bremen, ki jih bolezen za družino predstavlja.

Pomembna skupina, ki se pogosto spregleda pri obravnavi otrok in družin z ŽMB, so njihovi zdravi sorojenci. Njih bolezen brata ali sestre prav tako zaznamuje. Raziskave njihovega psihološkega prilagajanja kažejo na vsaj dvakrat večje tveganje za pojav čustvenih in vedenjskih težav kot pri vrstnikih iz normativne primerjalne skupine (66,67).

Družine otrok z DMD pa ne poročajo zgolj o tem, da je soočanje s kronično ŽMB težko in obremenjujoče, ampak pogosto poudarjajo tudi pozitivne učinke bolezni. Dve tretjini staršev otrok z DMD in BMD poroča o pozitivnih psiholoških učinkih lastne starševske izkušnje. Kot še posebej dragoceno izpostavljajo možnost osebnostne rasti, razvoja okrepljenega občutka moči pri spopadanju s težavami ter navajajo ugoden učinek bolezni na medsebojno povezanost družinskih članov (62,67).

Psihološka pomoč bolnikom z DMD ter njihovim družinam vključuje diagnosticiranje za prepoznavanje pridruženih razvojno-nevroloških in psihopatoloških motenj ter različne psihoterapevtske ukrepe za pomoč pri soočanju z boleznijo. Kot člani strokovnega tima klinični psihologi z uporabo standardiziranih psihodiagnostičnih pripomočkov opredelijo prisotnost morebitne intelektualne manjzmožnosti in/ali specifičnih primanjkljajev ter ocenijo otrokove prilagoditvene spretnosti.

Na podlagi psihološke ocene nudijo tudi podporo pri vključevanju otroka v šolsko in socialno okolje ter šolam in vrtcem svetujejo glede različnih prilagoditev, dodelitve spremljevalca in glede možnosti zagotavljanja dodatne strokovne pomoči, če jo otrok potrebuje. Nudijo psihološko podporo in svetovanje staršem glede družinskih odnosov, sorojencev in partnerstva ter jim pomagajo pri vključevanju v različne skupine za samopomoč. Nudijo psihološko pomoč in podporo pri komunikaciji z otrokom o njegovi bolezni ter si prizadevajo za zagotavljanje psihološke podpore zdravim sorojencem. Z zagotavljanjem ustreznih psiholoških ukrepov tako prispevajo k opolnomočenju družine in otroka z DMD ter si prizadevajo za krepitev močnih področij pri vseh družinskih članih in družini kot celoti.

5.7 Programi rehabilitacije in podpornega zdravljenja

V rehabilitacijo otrok z DMD so na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Republike Slovenije (URI-Soča) vključeni specialisti fizikalne in rehabilitacijske medicine, fizioterapevti, delovni terapevti, logopedi, specialni pedagogi, socialni delavci, psihologi in specialisti ortotike in protetike. Ključni element pri načrtovanju programa rehabilitacije je ocena funkcijskega stanja, predvsem na področju gibanja in vsakodnevnih dejavnosti. Pri ocenjevanju funkcijskega stanja je pomembno, da oceno izvede terapevt, ki ima za to ustrezno znanje in izkušnje ter razume povezanost med rezultati testov in klinično sliko pri otroku z DMD (8).

Oceno zmožnosti na področju gibanja naj bi po priporočilih Birnkranta s sodelavci opravili vsakih šest mesecev. Priporočajo redno ocenjevanje mišične moči, obsega pasivne gibljivosti sklepov spodnjih udov in teste hoje (6-minutni test hoje, hoja na 10 metrov, Test vstani in hodi) (8). Med funkcijskimi testi v Sloveniji v redni klinični praksi uporabljamo Test za oceno zmožnosti gibanja pri otrocih z ŽMB (*angl.* The motor function measure scale for neuromuscular diseases, MFM) (68). Otroku z DMD naj bi redno izvajal raztezne vaje za mišice spodnjih udov 4- do 6-krat na teden. Za vzdrževanje telesne pripravljenosti avtorji smernic priporočajo plavanje, vadbo proti nizkemu uporju in vaje za izboljšanje ali ohranjanje dihalne funkcije. Program fizioterapije je pomemben tudi v času, ko otrok izgubi zmožnost samostojnega gibanja. Svetujejo izvajanje vaj do te mere, da se otrok ne preutruji in da vadba ne povzroča bolečin (mioglobulinurija v 24-urnem urinu je znak prevelikega napora in dodatne poškodbe mišic). Za preprečevanje nastanka kontraktur in podaljševanje zmožnosti gibanja

v smernicah priporočajo uporabo ortoz za gleženj in stopalo v nočnem času (za raztezanje mišice gastrocnemius), uporabo ortoz za koleno, gleženj in stopalo (raztezanje mišic za krčenje kolen) ter stojk (raztezanje vseh mišic spodnjih udov, ko otrok ne more več hoditi). Za krepitev mišic spodnjih udov in premagovanje srednjih razdalj so na voljo terapevtska kolesa. V primeru deformacij spodnjih udov pride v poštev ortopedsko kirurško zdravljenje (8,21,28).

Pogosto spregledana težava je bolečina. Avtorji smernic poudarjajo, da je o tem malo znanega. Strokovnjake spodbujajo, da otroka z DMD o morebitni bolečini povprašajo. Menijo, da so bolečine pogosto posledica neustrezne drže in nezmožnosti spreminjanja položaja. Glede na to priporočajo, da se otroku zagotovi ustrezen stol za sedenje, sedežni del vozička in prilagojeno posteljo z blazino za preprečevanje nastanka razjede zaradi pritiska. V primeru, ko se zaradi mišične šibkosti in asimetrične drže že razvije skolioza, sta dobro prilagojen in individualno izdelan stol ali voziček še posebej pomembna. Skolioze merimo na rentgenskem posnetku z meritvijo po Cobbu, ki še vedno velja za uporabno standardno klinično metodo. Pri določanju krivine najprej določimo zgornje in spodnje vretence, ki še pripadata tej ravnini. Nato potegnemo črti po zgornji ploskvi zgornjega in spodnji ploskvi spodnjega vretenca in pravokotnici na tej daljici. Ostri kot med tema dvema črtama imenujemo Cobbov kot (69). Ob ugotovljeni skoliozi je pomembno redno spremljanje, oprema z ortozo za hrbtenico in pravočasno kirurško zdravljenje. Avtorji smernic priporočajo, da se to opravi pri otroku, ki raste in nima terapije s KS pri Cobbovem kotu nad 20°, oz. pri otroku s KS terapijo pri Cobbovem kotu nad 40° (8,21,28).

Ob zmanjševanju zmožnosti grobega gibanja se pojavijo težave pri izvedbi vsakodnevnih dejavnosti. Za lažje oblačenje in slačenje priporočamo mehka elastična oblačila z enostavnimi sistemi zapenjanja, uporabo toaletnega stola in stola za tuširanje. Ko se zaradi šibkosti mišic začnejo razvijati kontrakture v sklepih zgornjih udov, je za vzdrževanje nevtralnega položaja smiselno izdelati ortozo za roke (najpogosteje za zapestje in dlan s prsti). Delovne terapevtke na URI-Soča poleg testiranja in učenja uporabe teh pripomočkov spremljajo tudi otrokove zmožnosti izvajanja finih gibov in grafomotorike. Za lažje slednje pride v poštev uporaba debelejših pisal z mehkejšim polnilom, da otrok z manjšim pritiskom pusti na papirju dovolj jasno sled. Kasneje je mladostniku z DMD mogoče ponuditi tudi uporabo računalnika, da lažje zapisuje snov ter uporablja izročke.

Ob izgubi zmožnosti grobega gibanja otroku ponudimo uporabo vozička. Na voljo je več vrst vozičkov

(transportni, aktivni na ročni pogon, na elektromotorni pogon). Testiranje poteka na URI-Soča. Pomembno je, da se za model odločimo skupaj z otrokom in starši ter ob tem otroku zagotovimo dober položaj pri sedenju in učinkovit način za premagovanje daljših razdalj. V kasnejših fazah bolezni mladostnika z DMD običajno opremimo z zelo zahtevnim vozičkom na elektromotorni pogon, ki ima prilagojen vzglavnik, hrbtni naslon z možnostjo nagiba nazaj, sedežni del z blazino za razbremenitev kože, podnožnike, ki jim lahko spremenimo nagib, ročico za upravljanje vozička, ki ima na dotik in potisk zelo občutljiva stikala, ter nosilce za morebitni aparat za podporo funkcije dihanja.

Logopedi se z otrokom z DMD običajno srečajo zgodaj v primeru, da ima težave pri razvoju govora, vedno pa z mladostnikom pozno v poteku bolezni, ko ne zmore več učinkovito tvoriti glasu in oblikovati besed. Program vključuje učenje artikulacije, vaje za izboljšanje izpiha in jakosti glasu, nadomestne strategije za izboljšanje govora in uvajanje programa nadomestne komunikacije. Takrat je pomembno, da z mladostnikom z DMD pogovor poteka v mirnem okolju, da upoštevamo njegovo stanje utrujenosti, po potrebi večkrat ponovimo vprašanje in mu damo dovolj časa, da na vprašanje odgovori. Če mladostnik za komunikacijo potrebuje aparat za nadomestno komunikacijo, ga napotimo na URI-Soča. Tam tim za rehabilitacijo otrok izbere ustrezen aparat, ga predpiše in nato mladostnika s starši nauči, kako se uporabljata.

Vsi ti pripomočki, ki pomembno izboljšajo zmoglosti gibanja, upočasnijo razvoj kontraktur sklepov in skolioze, izboljšajo samostojnost pri izvedbi vsakodnevnih dejavnosti, sodelovanje v aktivnostih in kakovost življenja, so otrokom in mladostnikom na voljo brezplačno (do cenovnega standarda); stroške krije ZZZS. Postopek predpisovanja natančno določajo Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja (70).

5.8 Nova zdravila in zdravila, ki spreminjajo potek bolezni

V zadnjih letih razvijajo več specifičnih zdravil, ki spreminjajo naravni potek bolezni in katerih delovanje je usmerjeno v zmanjšanje okvare mišic ali zmanjšanje/odpravljanje učinka genetskega vzroka bolezni.

Prvo takšno zdravilo za zdravljenje DMD je ataluren. V Sloveniji je registriran od avgusta 2017, in sicer za bolnike, ki zmorejo samostojno gibanje, zdaj za starejše od dveh let (sprva le za starejše od 5 let), ki imajo nesmiselno mutacijo, ki vodi v nastanek prezgodnjega stop-kodona na informacijski RNA. Ataluren deluje na t. i. načelu mehanizma »prepisovanje preko« (angl. »read through«). S

svojim delovanjem učvrsti povezavo med ribosomom in mRNA in omogoči prepis preko prezgodnjega stop-kodona namesto prekinitve prepisovanja ter s tem omogoči nastanek funkcionalnega distrofina (71,72). Ocenjuje se, da ima od 10–15 % bolnikov z DMD/BMD nesmiselno mutacijo, kar pomeni, da so kandidati za zdravljenje z atalurenom (73). Uspešnost atalurena je preučevalo več študij. Predklinične študije so pokazale spodbudne rezultate, saj so v mišičnih celicah bolnikov, zdravljenih z atalurenom, ugotavljali, da se tvori več distrofina (74). V drugi fazi študije, v katero je bilo vključenih 26 dečkov z DMD z nesmiselno mutacijo, so ugotovili, da se je, tako v pogojih *in vitro* kot v pogojih *in vivo*, ekspresija distrofina povečala in da so se serumske ravni mišičnih encimov po 28 dneh zdravljenja znižale; ob tem pa so opazili le minimalne spremembe v mišični moči in časovnih testih ob zdravljenju z atalurenom (75). Bushby in sod. so opravili dvojno slepo, randomizirano, s placebom kontrolirano multicentrično študijo učinkovitosti atalurena pri 173 bolnikih z DMD v starosti od 5 do 20 let. Po 48 tednih zdravljenja so v skupini bolnikov, ki je prejela 40 mg/kgTT/dan atalurena (in ne pri tistih, ki so prejeli ataluren v odmerku 80 mg/kgTT/dan), ugotavljali počasnejši upad v prehojeni razdalji (do 13m) v primerjavi s placebom (do 44m) pri 6-minutnem testu hoje (6MTH) (76). Rezultati študije, ki so jo opravili McDonald in sodelavci, pa ni pokazala statistično pomembne razlike v 6MTH v primerjavi med skupino zdravljenih in nezdravljenih preiskovancev (77).

Poleg atalurena se za zdravljenje DMD uporabljata tudi eteplirsena in golodirsena, ki sta protismiselna oligonukleotida. Delujeta tako, da na genu za distrofin prepoznata ekson 51 oziroma ekson 53 in vplivata na prepisovalni mehanizem tako, da se ekson 51 oz. 53 preskoči. Tako se ohrani bralni okvir in nastane krajši, vendar funkcionalni protein distrofin (78,79).

Eteplirsena je ameriški Zvezni urad za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) po hitrem postopku odobril septembra 2016, medtem ko je golodirsena po hitrem postopku FDA odobrila decembra 2019. Večina trenutnih podatkov o učinkovitosti intravenskega apliciranja eteplirsena je rezultat štirih kliničnih študij (NCT00844597, NCT01396239/NCT01540409 in NCT02255552).

V študiji NCT00844597 je zdravljenje z eteplirsenom izboljšalo ekspresijo distrofina pri 7 od 19 bolnikov. NCT01396239/NCT01540409 je podaljšana klinična študija, ki je bila opravljena kot odgovor na pomanjkljivost – trajanje študije NCT00844597. Rezultati teh študij, ki so pokazali statistično pomemben porast distrofin pozitivnih vlaken (dokazano z imunohistokemično

metodo) pri bolnikih, zdravljenih z eteplirsenom, so pripevali k odločitvi FDA za odobritev eteplirsena po hitrem postopku (78). Zbiranje podatkov postmarketinške študije učinkovitosti eteplirsena za uporabo pri bolnikih z DMD z ustrezno mutacijo je bilo zaključeno 14. junija 2019, rezultati še niso znani (80).

FDA je odločitev za pospešeno odobritev golodirsena sprejela na podlagi pozitivnih rezultatov kliničnih študij (faza 1/2), ki so bile opravljene v Evropi in so ocenjevale varnost, prenašanje zdravila, njegovo farmakokinetiko in učinkovitost (ekspresijo distrofina) ob uporabi golodirsena pri 25 dečkih (starosti 6–15 let) z DMD s potrjenimi delecijami v genu za distrofin, ki so ustrezale zdravljenju z golodirsenom. Prvi del je predstavljala 12-tedenska, dvojno slepa, s placebom kontrolirana faza ene študije, v kateri so bili bolniki randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo – intravensko golodirsena v 4 postopno dvigujočih se odmerkih (od 4 mg/kgTT/ teden do 30 mg/kgTT/ teden po 2 tedna za vsak odmerek) in v primerljivo skupino, ki je prejela placebo 1-krat tedensko. Drugi del je bila 168-tedenska, odprta študija faze 2, ki je ocenjevala dolgoročno učinkovitost in varnost intravenske aplikacije golodirsena v odmerku 30 mg/kgTT/ 1x/ teden pri 12 bolnikih, ki so sodelovali v prvem delu ter pri 13 še nezdravljenih bolnikih. Rezultati vmesne analize pri 48 tednih drugega dela so pokazali, da se je povprečna raven distrofina (ocenjenega pri mišični biopsiji s pomočjo preiskave Western blot) statistično značilno povečala v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ($p < 0,001$); povprečna in mediana sprememba glede na izhodiščno sta znašali + 0,92 % oz. + 0,88 % normalnih ravni. Na podlagi osnovne napake pri DMD (nezadostnost distrofina) se tako lahko predvideva, da bo to povečanje sinteze distrofina vplivalo na počasnejše napredovanje bolezni. Trenutno poteka še postmarketinška potrditvena študija (ESSENCE); v slednjo se bolniki trenutno še vključujejo; predvideva se, da se bo zaključila do leta 2024 (78,81).

Teh zdravil Evropska agencija za zdravila še ni odobrila, tako da eteplirsena ter golodirsena v Sloveniji nista na voljo. V Sloveniji poskušamo priti do zdravila eteplirsena za bolnike, ki so primerni kandidati, a po protokolu sočutne rabe.

Druga zdravila, ki so še v fazi kliničnih preskušanj, so zdravila, usmerjena proti miostatinu, novejši KS, protivnetne molekule in antioksidanti, sestavine, ki zmanjšujejo fibrozo, zdravila, ki izboljšujejo vazodilatacijo, funkcijo mitohondrijev in zdravila, ki uravnavajo utrofin. V razvoju je metoda CRISPR/Cas9, ki spreminja genomsko DNA, celična terapija s transplantacijo mioblastov in matičnih celic in tudi že genska terapija, ki bi

s pomočjo t. i. »adeno-associated virus« (AAV) v celice prenesla mini/mikrodistrofin. Pred dejanskim vstopom na trg bodo potrebne študije o učinkovitosti in varnosti uporabe teh zdravil (8,82-84).

6 Protokol obravnave otrok z DMD na Pediatrični kliniki Ljubljana

Duchennova mišična distrofija s svojo pojavnostjo sodi med redke bolezni. Zato je za bolnike koristno, da se vodijo v centrih, kjer se zbere večje število bolnikov in kjer jih obravnavajo specializirani strokovnjaki različnih področij. Pri bolnikih z DMD (in tudi pri bolnikih z drugimi redkimi boleznimi) je namreč nujen multidisciplinarni pristop (8).

Klinični oddelek za otroško, razvojno in mladostniško nevrologijo na Pediatrični kliniki Ljubljana je edini terciarni center za zdravljenje otrok z DMD v Sloveniji. Z namenom optimalne timske in poenotene obravnave bolnikov ter da bi zmanjšali število obiskov različnih oddelkov in ambulant za otroke ter bremena, ki ga je to predstavljalo za otroke kot tudi za njihove družine, smo leta 2017 obravnavo otrok z DMD in ostalimi ŽMB reorganizirali tako, da ima bolnik z DMD osrednjo vlogo. Vse aktivnosti smo prilagodili tako, da je zdravljenje optimalno za bolnika.

Oblikovali smo tim za ŽMB, v katerega smo povezali strokovnjake različnih specialnosti. V osnovnem timu sodelujemo otroški nevrologi, pediatrični endokrinologi, pediatrični pulmologi, pediatrični gastroenterologi, klinični psihologi, fizioterapevti in delovni terapevti, dietetiki ter ostalo osebje s specifičnimi znanji na področju ŽMB; nenazadnje tudi medicinske sestre in tehnik, ki z bolnikom na oddelku vzpostavijo prvi stik in so vezni člen med ostalimi člani tima. Glede na individualne potrebe bolnikov se vključujejo še specialisti fizikalne in rehabilitacijske medicine, oftalmologi, ortopedi, kirurgi, otorinolaringologi, genetiki, logopedi, socialni delavci in drugi strokovnjaki.

Vse bolnike z DMD (kot tudi tiste z drugimi oblikami ŽMB) s pomočjo koordinatorke enkrat letno povabimo na dvodnevno hospitalizacijo, v sklopu katere bolniki opravijo obravnavo pri vseh subspecialistih, ki jih potrebujejo. Otroci so sprejeti na KOOMRN ali na oddelk Službe za pulmologijo (otroci z neinvazivno ali invazivno podporo dihanju), specialisti različnih subspecialnosti pa opravijo preglede/preiskave na oddelku ter naredijo načrt za nadaljnjo obravnavo. Če so potrebni pogostejši kontrolni pregledi, pa skuša koordinator tudi te preglede združevati. V sklopu obravnave se pozornost posveča tudi psihološki podpori bolnikom in njihovim

družinam. Socialna delavka pa nudi tudi pomoč pri urejanju pravic in prilagoditev v zvezi s šolanjem ter socialnim statusom otrok in družin.

V aprilu 2020 pri nas vodimo 29 dečkov z DMD/BMD in eno deklico, ki je simptomatska prenašalka. V skladu s priporočili, pa v primeru ustrezne klinične slike oziroma ob prvih znakih nazadovanja zmožnosti gibanja, bolnikom in njihovim staršem svetujemo uvedbo terapije s KS in tudi vse ostale oblike zdravljenja. Tudi v Sloveniji je že dostopno in s strani ZZS tudi plačano zdravljenje z atalurenom; tako imajo pri nas trije bolniki, ki imajo ustrezno mutacijo in izpolnjujejo ostale pogoje, že uvedeno tudi to terapijo.

Menimo, da takšna – multidisciplinarna obravnava prispeva k zmanjšanju obremenitve bolnikov, prispeva k vzpostavitvi dobrega sodelovanja in zaupanja bolnikov, zmanjša finančno breme za bolnike, omogoči najboljši dolgoročni izid in nenazadnje zagotovi tudi poenoteno obravnavo v skladu z najsodobnejšimi smernicami, kar vključuje tudi boljše spremljanje bolnikov. Zato svetujemo, da se vsi otroci, pri katerih zdravnik posumi, da bi lahko imeli DMD ali katero koli drugo ŽMB, napotijo na

obravnavo na Pediatrično kliniko, za kar se lahko dogovorijo zdravniki po telefonu št. 01 522 5189.

7 Zaključek

DMD je resna mišična bolezen, ki prizadene dečke ter njihove družine in za katero še vedno nimamo učinkovitega zdravljenja, ki bi odpravilo osnovni, tj. genetski vzrok bolezni. V zadnjih letih je prisoten znaten napredek v poznavanju naravnega poteka bolezni. S poznavanjem slednjega, z bolj zgodnjim diagnosticiranjem bolezni ter z multidisciplinarno obravnavo, uporabo KS, v primerih ustreznih mutacij pa z uporabo novejših zdravil, fizioterapije in podpornega zdravljenja sta se trajanje in kakovost življenja bolnikov z DMD izboljšala. V razvoju je več zdravil, katerih delovanje je usmerjeno v zmanjšanje prizadetosti mišic in tudi zdravil, ki bi odpravile osnovni, tj. genetski vzrok bolezni. Vzbuja upanje, da bo v prihodnosti bolezen le še stvar preteklosti.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049-53. DOI: [10.1038/ejhg.2012.301](https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301) PMID: 23340516
- Goemans N, Kirschner J, Mercuri E. New Perspectives in the Management of Duchenne Muscular Dystrophy. *Eur Neurol Rev.* 2014;9(1):78. DOI: [10.17925/ENR.2014.09.01.78](https://doi.org/10.17925/ENR.2014.09.01.78)
- Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(8):759-64. DOI: [10.1111/jpc.12868](https://doi.org/10.1111/jpc.12868) PMID: 25752877
- Crispi V, Matsakas A. Duchenne muscular dystrophy: genome editing gives new hope for treatment. *Postgrad Med J.* 2018;94(1111):296-304. DOI: [10.1136/postgradmedj-2017-135377](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135377) PMID: 29386334
- Rando TA. The dystrophin-glycoprotein complex, cellular signaling, and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2001;24(12):1575-94. DOI: [10.1002/mus.1192](https://doi.org/10.1002/mus.1192) PMID: 11745966
- Crispi V, Matsakas A. Duchenne muscular dystrophy: genome editing gives new hope for treatment. *Postgrad Med J.* 2018;94(1111):296-304. DOI: [10.1136/postgradmedj-2017-135377](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135377) PMID: 29386334
- Annexstad EJ, Lund-Petersen I, Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2014;134(14):1361-4. DOI: [10.4045/tidsskr.13.0836](https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.0836) PMID: 25096430
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al.; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3) PMID: 29395989
- Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006;34(2):135-44. DOI: [10.1002/mus.20586](https://doi.org/10.1002/mus.20586) PMID: 16770791
- Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al.; American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(13):e200-31. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000526](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000526) PMID: 28838934
- Nallamilli BR, Ankala A, Hegde M. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Protoc Hum Genet.* 2014;83(1):25.1-29. DOI: [10.1002/0471142905.hg0925s83](https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0925s83) PMID: 25271841
- Robinson-Hamm JN, Gersbach CA. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet.* 2016;135(9):1029-40. DOI: [10.1007/s00439-016-1725-z](https://doi.org/10.1007/s00439-016-1725-z) PMID: 27542949
- Brandsema JF, Darras BT. Dystrophinopathies. *Semin Neurol.* 2015;35(4):369-84. DOI: [10.1055/s-0035-1558982](https://doi.org/10.1055/s-0035-1558982) PMID: 26502761
- Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. Dystrophinopathies. In: Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De Vivo DC. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence: A Clinician's Approach.* 2nd ed. San Diego (CA): Academic Press; 2015. pp. 551-92.

15. Forsyth R, Newton R. *Pediatric neurology*. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2018. pp. 36-7.
16. Do Twee T. What is the Gower sign in patients with muscular dystrophy? *Medscape*, Aug 17, 2020. [cited 2020 Nov 22]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/1259041-93872/what-is-the-gower-sign-in-patients-with-muscular-dystrophy>.
17. Liang WC, Wang CH, Chou PC, Chen WZ, Jong YJ. The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(2):176-83. DOI: [10.1016/j.pedneo.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.02.004) PMID: [28903883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903883/)
18. Sarnat HB. Duchenne and Becker muscular dystrophies. In: Kliegman RM, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. pp. 2976-9.
19. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*. 1990;26(3):271-7. DOI: [10.1016/0167-5273\(90\)90082-G](https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90082-G) PMID: [2312196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2312196/)
20. McDonald CM, Meier T, Voit T, Schara U, Straathof CS, D'Angelo MG, et al.; DELOS Study Group. Idefenone reduces respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(8):473-80. DOI: [10.1016/j.nmd.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.05.008) PMID: [27238057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238057/)
21. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al.; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):347-61. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5) PMID: [29395990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395990/)
22. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):473-81. DOI: [10.1002/ppul.22847](https://doi.org/10.1002/ppul.22847) PMID: [23836708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836708/)
23. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2191-4. DOI: [10.1164/ajrccm.164.12.2103052](https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.12.2103052) PMID: [11751186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751186/)
24. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: review of current literature. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(7):572-81. DOI: [10.1016/j.nmd.2018.04.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.04.005) PMID: [29801751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801751/)
25. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016;53(3):145-51. DOI: [10.1136/jmedgenet-2015-103387](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387) PMID: [26754139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754139/)
26. Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, et al. Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. *J Neurol Sci*. 2018;386:74-80. DOI: [10.1016/j.jns.2017.12.024](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.024) PMID: [29358000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358000/)
27. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, Constandoulakis P, Papadopoulos G, Karanasios E, et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol*. 2010;10:33. DOI: [10.1186/1471-2377-10-33](https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-33) PMID: [20492678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20492678/)
28. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al.; DMD Care Considerations Working Group. 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;17(5):445-55. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7) PMID: [29398641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398641/)
29. Moxley RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64(1):13-20. DOI: [10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7) PMID: [15642897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642897/)
30. Wang RT, Silverstein Fadlon CA, Ulm JW, Jankovic I, Eskin A, Lu A, et al. Online self-report data for duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr*. 2014;6:ecurrents.md.e1e8f2be7c949f9fe81ec6fca1cce6a. DOI: [10.1371/currents.md.e1e8f2be7c949f9fe81ec6fca1cce6a](https://doi.org/10.1371/currents.md.e1e8f2be7c949f9fe81ec6fca1cce6a) PMID: [25635234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25635234/)
31. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Library*. 2016(5):CD003725. DOI: [10.1002/14651858.CD003725.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4) PMID: [27149418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149418/)
32. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, van Zwet E, Pogoryelova O, McMacken G, et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):293-306. DOI: [10.3233/JND-170280](https://doi.org/10.3233/JND-170280) PMID: [29125504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125504/)
33. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(11):843-50. DOI: [10.1097/01.phm.0000184156.98671.d0](https://doi.org/10.1097/01.phm.0000184156.98671.d0) PMID: [16244521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244521/)
34. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al.; NorthStar Clinical Network. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):698-705. DOI: [10.1136/jnnp-2012-303902](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303902) PMID: [23250964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250964/)
35. Griggs RC, Herr BE, Reha A, Elfring G, Atkinson L, Cwik V, et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle Nerve*. 2013;48(1):27-31. DOI: [10.1002/mus.23831](https://doi.org/10.1002/mus.23831) PMID: [23483575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23483575/)
36. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;87(20):2123-31. DOI: [10.1212/WNL.0000000000003217](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003217) PMID: [27566742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566742/)
37. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials*. 2017;58:34-9. DOI: [10.1016/j.cct.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.04.008) PMID: [28450193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28450193/)
38. 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;86(5):465-72. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002337](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337) PMID: [26833937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833937/)
39. Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, Jusko WJ, Mavroudis PD, Schwartz BD, et al. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol Res*. 2018;136:140-50. DOI: [10.1016/j.phrs.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.007) PMID: [30219580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219580/)
40. Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Castro D, Mah JK, et al.; Cooperative International Neuromuscular Research Group. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology*. 2019;93(13):e1312-23. DOI: [10.1212/WNL.0000000000008168](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008168) PMID: [31451516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451516/)
41. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Ducci RD, Fustes OH, Kay CS, Scola RH. Duchenne muscular dystrophy: an historical treatment review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(8):579-89. DOI: [10.1590/0004-282x20190088](https://doi.org/10.1590/0004-282x20190088) PMID: [31508685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508685/)
42. Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA, Ashwath RC, Super DM, Bahler RC. Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am J Cardiol*. 2014;114(2):284-9. DOI: [10.1016/j.amjcard.2014.04.038](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.038) PMID: [24878125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878125/)
43. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007;154(3):596-602. DOI: [10.1016/j.ahj.2007.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.014) PMID: [17719312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17719312/)
44. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):855-7. DOI: [10.1016/j.jacc.2004.09.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.078) PMID: [15766818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766818/)
45. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, Dvorchik I, Yin H, Canter C, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Lisinopril and Losartan for the Treatment of Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS Curr*. 2013;5:ecurrents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865. DOI: [10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865](https://doi.org/10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865) PMID: [24459612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459612/)

46. Sawnani H. Sleep disordered breathing in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Respir Rev.* 2019;30:2-8. PMID: 30153979
47. Tsuda T. Clinical Manifestations and Overall Management Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy. In: Bernardini C. *Duchenne Muscular Dystrophy.* New York: Humana Press; 2018. (Methods in Molecular Biology; vol 1687).
48. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2020 Sept 09]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_pneumo_za_odrasle_in_otroke_nad_5 let_posodobljen_2019.pdf.
49. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia (Engl Ed).* 2019;34(7):469-81. PMID: 29526319 DOI: 10.1016/j.nrl.2018.01.001
50. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(7):497-501. DOI: 10.1017/S0012162201000913 PMID: 11463183
51. Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(4):257-65. DOI: 10.1017/S0012162205000496 PMID: 15832549
52. Chamova T, Guergueltcheva V, Raycheva M, Todorov T, Genova J, Bichev S, et al. Association between loss of dp140 and cognitive impairment in duchenne and becker dystrophies. *Balkan J Med Genet.* 2013;16(1):21-30. DOI: 10.2478/bjmg-2013-0014 PMID: 24265581
53. Doorenweerd N, Mahfouz A, van Putten M, Kaliyaperumal R. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep.* 2017;7(1):12575. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5 PMID: 28974727
54. Billard C, Gillet P, Barthez M, Hommet C, Bertrand P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(1):12-20. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15351.x PMID: 9459212
55. Hendriksen JG, Vles JS. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr Neurol.* 2006;34(4):296-300. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.029 PMID: 16638505
56. Hinton VJ, Nereo NE, Fee RJ, Cyrulnik SE. Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(6):470-6. DOI: 10.1097/00004703-200612000-00003 PMID: 17164619
57. Hinton VJ, De Vivo DC, Fee R, Goldstein E, Stern Y. Investigation of Poor Academic Achievement in Children with Duchenne Muscular Dystrophy. *Learn Disabil Res Pract.* 2004;19(3):146-54. DOI: 10.1111/j.1540-5826.2004.00098.x PMID: 17710256
58. Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14(5):853-61. DOI: 10.1017/S135561770808106X PMID: 18764980
59. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(5):743-52. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.016 PMID: 23545331
60. Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):77-84. DOI: 10.1111/dmcn.12922 PMID: 26365034
61. Ayres AJ. Treatment of sensory integrative dysfunction. *Aust Occup Ther J.* 2010;19(2):88. DOI: 10.1111/j.1440-1630.1972.tb00547.x PMID: 20854573
62. Magliano L, D'Angelo MG, Vita G, Pane M, D'Amico A, Balottin U, et al. Psychological and practical difficulties among parents and healthy siblings of children with Duchenne vs. Becker muscular dystrophy: an Italian comparative study. *Acta Myol.* 2014;33(3):136-43. PMID: 25873782
63. Boyer F, Drame M, Morrone I, Novella JL. Factors relating to carer burden for families of persons with muscular dystrophy. *J Rehabil Med.* 2006;38(5):309-15. DOI: 10.1080/16501970600731578 PMID: 16931461
64. Reid DT, Renwick RM. Relating familial stress to the psychosocial adjustment of adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Int J Rehabil Res.* 2001;24(2):83-93. DOI: 10.1097/00004356-200106000-00001 PMID: 11421396
65. Kenneson A, Bobo JK. The effect of caregiving on women in families with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Health Soc Care Community.* 2010;18(5):520-8. DOI: 10.1111/j.1365-2524.2010.00930.x PMID: 20561071
66. Read J, Kinali M, Muntoni F, Garralda ME. Psychosocial adjustment in siblings of young people with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(4):340-8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.09.011 PMID: 19850502
67. Read J, Kinali M, Muntoni F, Weaver T, Garralda ME. Siblings of young people with Duchenne muscular dystrophy—a qualitative study of impact and coping. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(1):21-8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.07.006 PMID: 20728383
68. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J; MFM Collaborative Study Group. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(7):463-70. DOI: 10.1016/j.nmd.2005.03.004 PMID: 16106528
69. Skolioza. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Ortopedska klinika; 2020 [cited 2020 Nov 29]. Available from: <http://www.ortopedska-klinika.si/upload/files/skolioza.pdf>.
70. Pravilnik o medicinskih pripomočkih. Ljubljana: Služba Vlade RS za zakonodajo; 2012 [cited 2020 Aug 15]. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV9508>.
71. Strehle EM, Straub V. Recent advances in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2015;100(12):1173-7. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307962 PMID: 26153505
72. Siddiqui N, Sonenberg N. Proposing a mechanism of action for ataluren. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(44):12353-5. DOI: 10.1073/pnas.1615548113 PMID: 27791186
73. Finkel RS. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). *J Child Neurol.* 2010;25(9):1158-64. DOI: 10.1177/0883073810371129 PMID: 20519671
74. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature.* 2007;447(7140):87-91. DOI: 10.1038/nature05756 PMID: 17450125
75. Bönnemann C, Finkel R, Wong B, Flanigan K, Sampson J, Sweeney L, et al. G.P.3.05 Phase 2 study of PTC124 for nonsense mutation suppression therapy of Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9-10):783. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.06.080
76. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al.; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 2014;50(4):477-87. DOI: 10.1002/mus.24332 PMID: 25042182
77. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al.; Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10101):1489-98. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2 PMID: 28728956
78. Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:533-45. DOI: 10.2147/DDDT.S97635 PMID: 28280301

79. Shieh PB. Emerging Strategies in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):840-8. DOI: [10.1007/s13311-018-00687-z](https://doi.org/10.1007/s13311-018-00687-z) PMID: [30414046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414046/)
80. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Study of Eteplirsen in DMD Patients (PROMOVI). Bethesda: NLM; 2020 [cited 2020 Aug 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02255552>.
81. Heo YA. Golodirsen: first Approval. *Drugs*. 2020;80(3):329-33. DOI: [10.1007/s40265-020-01267-2](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01267-2) PMID: [32026421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026421/)
82. Duan D. Systemic AAV Micro-dystrophin Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Ther*. 2018;26(10):2337-56. DOI: [10.1016/j.ymthe.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.07.011) PMID: [30093306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093306/)
83. Galli F, Bragg L, Meggiolaro L, Rossi M, Caffarini M, Naz N, et al. Gene and Cell Therapy for Muscular Dystrophies: Are We Getting There? *Hum Gene Ther*. 2018;29(10):1098-105. DOI: [10.1089/hum.2018.151](https://doi.org/10.1089/hum.2018.151) PMID: [30132372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132372/)
84. Shimizu-Motohashi Y, Miyatake S, Komaki H, Takeda S, Aoki Y. Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: from discovery to clinical trials. *Am J Transl Res*. 2016;8(6):2471-89. PMID: [27398133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27398133/)