DIUŠENO (DUCHENNE) RAUMENŲ DISTROFIJA: KLINIKINIAI POŽYMIAI, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS

Giedrius Šėmys

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Duchenne raumenų distrofija, distrofinas, diagnostika, klinikiniai požymiai, gydymas, prednizolonas.

Santrauka

Duchenne raumenų distrofija (DRD) – paveldima neuro-raumeninė liga, sukelta baltymo distrofino išraišką reguliuojančio DMD geno mutacijų, paveldimų su X chromosoma susijusiu recesyviniu būdu. Ligai būdingas greitai progresuojantis raumenų silpnėjimas ir raumeninės masės praradimas dėl raumeninių skaidulų degeneracijos. Liga įtariama pastebėjus vėluojančią berniuko motorinę raidą. Nustačius padidėjusią kraujo serumo kreatinkinazės koncentraciją, atliekami genetiniai molekuliniai tyrimai, skirti DMD geno mutacijoms nustatyti. DRD gydymas yra palaikomasis, jo tikslas yra kuo ilgiau išsaugoti raumenų funkciją ir pagerinti gyvenimo kokybę; pagrindinis farmakologinis DRD gydymo būdas yra gliukokortikoidų terapija. Tyrimo tikslas – įvertinti ir išanalizuoti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie Duchenne raumenų distrofiją ir aptarti ligos klinikines išraiškas, diagnostikos bei gydymo metodus.

Įvadas

Duchenne raumenų distrofija (DRD) – tai dažniausiai paveldima neurodegeneracinė raumenų distrofija, pasireiškianti greitai progresuojančiu raumenų silpnėjimu ir raumeninės masės praradimu dėl skersaruožių, lygiųjų, miokardo raumenų degeneracijos. Liga paveldima su X chromosoma susijusiu recesyviniu būdu, todėl pasireiškia beveik tik berniukams. Ligos dažnis yra apie 1 atvejis iš 3500 gimusių berniukų, trečdalis atvejų kyla dėl naujų mutacijų [1]. Simptomai pasireiškia dėl mutacijų DMD gene, kuris koduoja baltymo distrofino išraišką žmogaus organizme. Dėl mutacijų distrofino gamyba sutrinka ir laikui bėgant jo nepakanka užtikrinti normalią raumenų ląstelių funkciją [2]. Ši liga nepagydoma, jai progresuojant sparčiai prastėja paciento motorinė funkcija, pažeidžiama širdis, sutrinka kvėpavimo raumenų darbas; pacientai dažniausiai miršta 25-35 metų amžiaus [3].

Darbo tikslas– išanalizuoti bei aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Duchenne raumenų distrofijos klinikines išraiškas, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed, Google Scholar, UpToDate bei Cochrane Library duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti raktažodžiai: Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, diagnosis, clinical features, treatment, prednisolone.

Tyrimo rezultatai

Klinikiniai požymiai. DRD būdingas progresuojantis raumenų silpnumas, ligos pradžioje paveikiantis kojų ir dubens raumenis. Įprastai DRD kliniškai pasireiškia tarp trečiųjų ir penktųjų gyvenimo metų, retais atvejais simptomai gali išryškėti ir vėliau [3]. Raumenų silpnumas paprastai progresuoja tipiška eiga. Iš pradžių pažeidžiamos proksimalinių raumenų grupės, vėliau – distalinių; kojų raumenys pažeidžiami anksčiau nei rankų, dažniausiai stebima blauzdų raumenų pseudohipertrofija. Dėl progresuojančio kojų raumenų silpnumo DRD sergančiam berniukui sunku bėgioti, šokinėti ar lipti laiptais. Būdingas Gowers ženklas: sėdintis ant grindų pacientas stojasi, remdamasis rankomis. Ligai būdingas greitas progresavimas, dauguma pacientų iki 12 metų prikaustomi prie vežimėlio [2]. Ligai progresuojant, pažeidžiami kvėpavimo raumenys, vystosi dilatacinė kardiomiopatija, nugaros raumenų silpnumas sukelia skoliozę.

Diagnostika. DRD įtarti reikia, kai: 1) kūdikiui ar anksčiau amžiaus berniukui nustatoma sutrikusi motorinė raida, esant teigiamai šeiminei DRD anamnezei; 2) berniukas iki 16-18 mėn. nepradedą vaikščioti arba pastebimas Gowers ženklas, blauzdų pseudohipertrofija ar eisena pasistiebus ant

kojų pirštų; 3) kraujo serume aptinkama padidėjusi transaminazių koncentracija [4].

Įtariant DRD, reikia išmatuoti paciento kraujo serumo kreatinkinazės (KK) koncentraciją. Aptikus padidėjusią KK koncentraciją, pacientas turi būti konsultuojamas neurorauemeninių ligų specialisto. DRD diagnozė mažai tikėtina, jei išmatuota KK koncentracija yra normali. Tokiu atveju reikia svarstyti alternatyvias diagnozes [4].

Pagrindinis DRD diagnostikos metodas yra genetiniai molekuliniai tyrimai. Diagnozė patvirtinama nustatant ligą sukeliančią DMD geno mutaciją. Rekomenduojama genetinį tyrimą pradėti nuo didelių delecijų (duplikacijų) paieškos, kadangi šios DMD geno mutacijos formos yra dažniausios ir sukelia 70-80 proc. DRD atvejų. Jų neradus, rekomenduojama pereiti prie naujosios kartos egzomo arba genomo sekvenavimo, leidžiančio aptikti taškinės mutacijas, sukeliančias 20-30 proc. ligos atvejų [5]. Anksčiau diagnozuojant DRD, didelę svarbą turėjo keturgalvio šlaunies raumens biopsija ir biopato histopatologinis tyrimas, tačiau dabar šis metodas taikomas retai.

Gydymas. DRD yra nepagydoma liga, gydymas palaikomasis ir skirtas sustiprinti raumenis, ilgiau išsaugoti gyvenimo kokybę bei gebėjimą vaikščioti. Gliukokortikoidai yra pagrindinis farmakologinis DRD gydymo būdas. Rekomenduojama skirti geriamąjį prednizoloną 0,75 mg/mg kasdien. Klinikinių tyrimų duomenimis, prednizolonas pagerina motorines funkcijas, jėgą, plaučių funkciją, mažina skoliozės riziką, pailgina gebėjimą savarankiškai vaikščioti [6-8].

Svarbu taikyti daugiadisciplininį bei reabilitacinį gydymą, kadangi sergantiesiems DRD dažnos širdies, plaučių, ortopedinės, mitybos ir augimo problemos ar įvairūs metaboliniai sutrikimai [3].

Šiuo metu kai kuriose šalyse jau taikoma genetinė terapija, naudojant ligos eigą modifikuojančius vaistus, tačiau kol kas dar trūksta klinikinių tyrimų duomenų, įrodančių šio gydymo metodo efektyvumą.

Išvados

1. DRD būdingas progresuojantis raumenų silpnumas, pirmiausiai paliečiantis proksimalinius kojų raumenis, vėliau paveikiantis ir kitas raumenų grupes.

2. DRD reikia įtarti pastebėjus sulėtėjusią kūdikio ar ankstyvojo amžiaus berniuko motorinę raidą. Diagnozei patvirtinti atliekami genetiniai molekuliniai tyrimai DRD geno mutacijoms nustatyti.

3. DRD pagydyti šiuo metu neįmanoma. Taikomas palaikomasis gydymas gliukokortikoidais, kurio tikslas – sulėtinti raumeninių skaidulų degeneraciją ir pagerinti paciento gyvenimo kokybę.

Literatūra

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007. *CDC* 2009 ;58(40):1119-22.
- Arora H. Duchenne muscular dystrophy: still an incurable disease. *Neurol India* 2019;67(3):717-723.
- Osorio AN, Cantillo JM, Salas AC, Garrido MM, Padilla JJV. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Engl Ed* 2019;34(7):469-81.
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.01.001>
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. 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.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
- Fox H, Millington L, Mahabeer I, Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ* 2020 ;368:l7012.
<https://doi.org/10.1136/bmj.l7012>
- Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD003725.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4>
- 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.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337>
- Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(3):723-42.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.008>

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT G. Šėmys

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, diagnosis, clinical features, treatment, prednisolone.

Summary

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a genetic neuromuscular disease caused by mutations in the DMD gene, which encodes the protein dystrophin. It is inherited in an X-linked recessive pattern. DMD is associated with progressive muscle weakness and loss of muscle mass due to muscle fiber degeneration. DMD should be suspected when a boy fails to meet or experiences delayed motor development milestones. Elevated blood serum creatine kinase levels further raise suspicion for DMD and the diagnosis is confirmed by molecular genetic testing for mutations of the DMD gene. Treatment strategies for DMD are supportive and focus on preserving muscle function and improving quality of life; pharmacolo-

gic treatment options are mainly limited to glucocorticoid therapy. The aim of this study is to evaluate and analyze the data presented in the scientific literature on DMD and to discuss the clinical features, diagnostic and treatment methods for DMD.

Conclusions: 1) DMD is associated with progressive muscle weakness that initially manifests in the proximal leg muscles and eventually affects other muscle groups; 2) DMD should be suspected when a boy experiences delayed motor development. The diagnosis is confirmed by molecular genetic testing for mutations

of the DMD gene; 3) DMD is currently an incurable disease. The primary method of treatment is currently supportive glucocorticoid treatment focused on slowing down muscle degeneration and improving quality of life.

Correspondence to: giedrius.semys@gmail.com

Gauta 2021-04-21