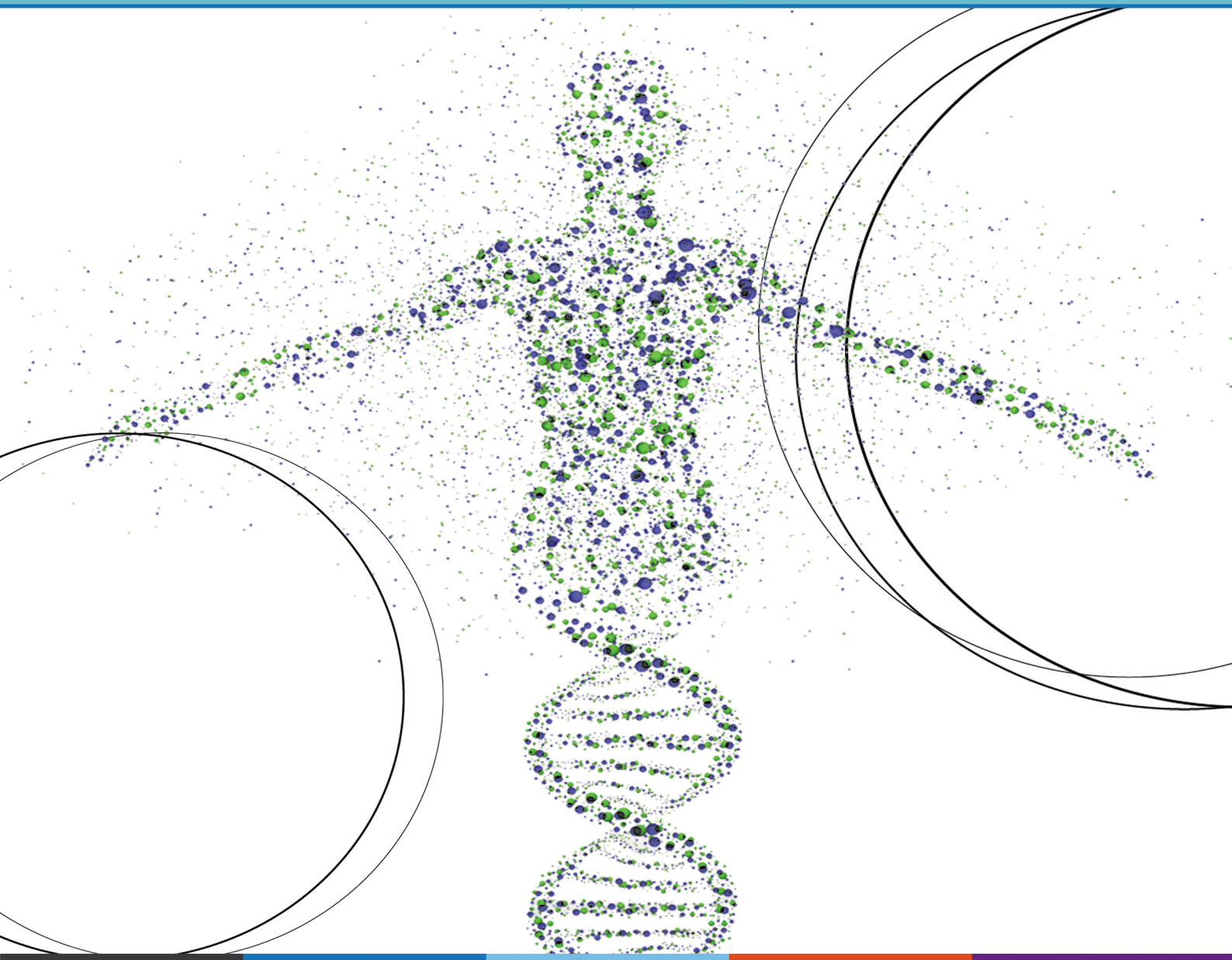
WZORCE POSTĘPOWANIA

opracowane w ramach projektu:

"Podaruj nam więcej czasu – chłopcy z DMD"



DIAGNOSTYKA | LECZENIE | REHABILITACJA | OPIEKA | WSPARCIE

FIO Fundusz Inicjatyw Obywatelskich

PARENT PROJECT MUSCULAR DYSTROPHY

Spis treści

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a 1

Etapy choroby 5

Genetyka 8

Mutacja w genie dystrofiny (oprac. Dr. Janusz Zimowski) 13

Leczenie 21

Sterydoterapia i suplementacja (oprac. Prof. Ewa Pilarska) 22

Opieka kardiologiczna oprac. Prof. Duboc) 35

Komórki macierzyste (oprac. Prof. A.Kamińska) **46**

Nowe terapie – stan na dziś (oprac. Dr. A. Kostera-Pruszczyk) 57

Żywienie 65

Standardy opieki (oprac. Dr. A. Potulska – Chromik) 80

Rejestr Pacjentów (oprac. Dr. A. Łusakowsja) 91

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

Opis choroby

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest jedną z **najczęstszych chorób genetycznych** rozpoznawanych w dzieciństwie. Jest to najcięższa i najczęstsza postać dystrofii mięśni. Częstotliwość występowania wynosi jeden przypadek na 3000-3500 tj. 300 na milion nowo narodzonych chłopców. Ponieważ gen DMD znajduje się na chromosomie X, choroba dotyka głównie chłopców, chociaż czasem nie omija i kobiet.

Skutkiem choroby jest postępująca **utrata siły mięśni** wywołana przez mutację w genie kodującym dystrofinę. Brak dystrofiny powoduje uszkodzenie komórek mięśniowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń pracy wielu organów i tkanek, zwłaszcza związanych z sercem i układem oddechowym. Okres przeżycia chorych z dystrofią DMD wynosi przeciętnie około 25-30 lat.

Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD) przebiega łagodniej, chorzy bardzo długo są sprawni ruchowo, unieruchomienie przed 40 rokiem życia jest rzadkie a okres przeżycia jest prawie taki sam jak dla całej populacji. BMD jest również wywołana mutacjami w genie kodującym dystrofinę, jednak są one łagodniejsze niż te, które powodują DMD. Z uwagi na to, że DMD jest najczęstszą i najcięższą z postępujących dystrofii mięśniowych, opracowanie to poświęcone jest głównie temu typowi dystrofii.

Diagnoza

DMD jest chorobą **dziedziczoną w sposób recesywny sprzężony z płcią**. Większość przypadków DMD występuje rodzinnie, jednakże około 35% pacjentów jest pierwszym przypadkiem zachorowania w danej rodzinie powstałym w wyniku **mutacji „de novo".** Innymi słowy – DMD może dotknąć każdego. Chociaż istnieją terapie spowalniające postęp choroby, dotychczas nie stworzono leku pozwalającego na jej całkowite wyleczenie.

Bardzo ważnym jest szybkie postawienie trafnej diagnozy. Jest to ważne nie tylko dla samego dziecka, ale również dla rodziców. Wczesna porada genetyczna może pomóc w dalszym planowaniu życia dziecka, jak i planowaniu kolejnego potomstwa. Wykonanie pełnego zestawu badań diagnostycznych oraz wywiadu rodzinnego pozwala odróżnić DMD od wspomnianego już BMD oraz dystrofii mięśniowej obręczy.

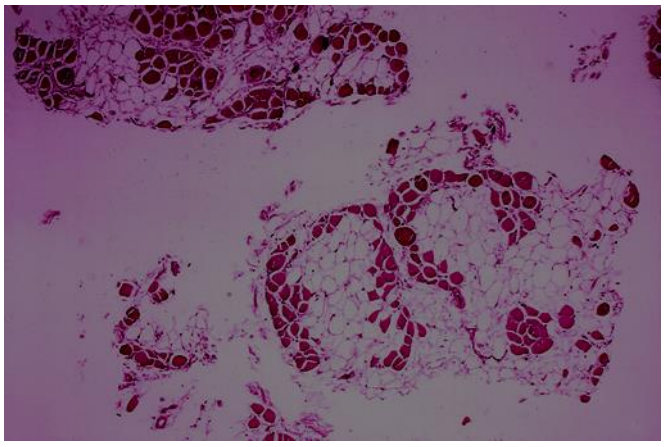
Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

Badaniami tymi są:

• **Badanie CK czyli kinaza keratynowa/ CPK czyi kinaza fosfokreatynowa** - W związku z brakiem dystrofiny w mięśniach enzym przedostaje się do krwi. Należy jednak pamiętać że zachwiania w stężeniu CK we krwi są normalne dla noworodków. Poziom ten powinien normalizować się do 6 tygodniach życia. Ten enzym bywa również podniesiony w przypadku innych dystrofii, jednak przy DMD jego ilość kilkudziesięciokrotnie przewyższa normę. Zakres normy jego stężenia we krwi to u kobiety 40-285 U/l a u mężczyzn 55-370 U/l. Około 70% nosicielek ma lekko podniesiony poziom kinazy. Oprócz kinazy fosfokreatynowej mogą pojawić się podwyższone inne izoenzymy CK (AlAT, AspAT).

• **Badania genetyczne** - Polegają one na dokładnej analizie DNA. Pobiera się ślinę lub krew. Umożliwiają precyzyjne określenie typu oraz miejsca mutacji. Są najbardziej pomocne diagnostycznie. Zbadanie DNA matki pozwala określić to czy jest ona nosicielką. Jest to badanie konieczne również w przypadku w którym rodzice zdecydują się na wzięcie udziału w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Niektóre z testowanych leków są skierowane do określonych mutacji.

• **Biopsja mięśnia** – wykonuje się ją dopiero po wykonaniu elektromiografii, oznaczeniu poziomu CK we krwi oraz badaniu genetycznym, szczególnie jeżeli wyniki badań nie są jednoznaczne. Biopsji poddaje się zazwyczaj mięsień udowy. Pobrana tkanka mięśniowa badana jest w laboratorium technikami barwnikowymi pod kątem zawierania w sobie dystrofiny. Jest to pomocne badanie przy rozróżnianiu DMD od bardzo zbliżonej jednostki chorobowej jaką jest BMD (Dystrofnia Mięśniowa Beckera). W DMD nie obserwuję się w ogóle dystrofiny, natomiast w BMD w mięśniu znajduje się jej niewielka ilość.



Obraz histologiczny bioptatu mięśnia brzuchatego łydki u pacjenta z dystrofią mięśniową Duchenne'a.

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

Objawy choroby

Jeżeli u chłopca obecnych jest kilka z wymienionych poniżej objawów, powinien być on przebadany w kierunku DMD.

Do najczęstszych objawów choroby należą:

• trudności w podnoszeniu głowy, osłabione mięśnie karku, opadanie głowy do tyłu przy siadaniu

• opóźniony rozwój ruchowy – chłopiec nie zaczął chodzić przed upływem 15 miesiąca życia

• kłopoty w chodzeniu, bieganiu, wchodzeniu po schodach

• opóźniony rozwój mowy – nie mówi tak dobrze jak inni jego rówieśnicy

• problemy ze wstawaniem z pozycji siedzącej - wymaga pomocy przy wstawaniu z podłogi lub podczas wstawania wspina się rękoma po swoim ciele (objaw Gowersa)

• przerost mięśni łydek

• niezręczny chód (kołysanie się); chód kaczkowaty, na palcach

• chodzenie „z piersią do przodu" (pogłębiona lordoza lędźwiowa)

Jak zapobiegać chorobie

Niestety, jeżeli dziecko urodzi się chore na DMD, nie ma możliwości powstrzymania rozwoju choroby. Jednakże, po rozpoznaniu pierwszego przypadku DMD w rodzinie, możliwe jest wykonanie genetycznych testów prenatalnych u kobiet ciężarnych (zarówno matki zdiagnozowanego dziecka jak i innych kobiet w rodzinie chorego), które mogą potwierdzić lub wykluczyć DMD u nienarodzonego jeszcze dziecka.

Kto choruje na dystrofię Duchenne'a

Dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera nie są chorobami charakterystycznymi dla jakiejś jednej grupy społecznej, lecz dotykają ludzi różnych kultur i ras. Od pozostałych typów dystrofii mięśniowych odróżnia je fakt, że dotyczą prawie wyłącznie chłopców, jako że należą do grupy chorób dziedzicznych sprzężonych z płcią.

Gen DMD kodujący dystrofinę znajduje się na chromosomie X.

Każdy człowiek posiada dwa chromosomy płci. Mężczyźni posiadają po jednym chromosomie X i Y, natomiast u kobiety obecne są dwa chromosomy X. Mężczyźni zatem narażeni są na większe ryzyko wystąpienia choroby spowodowanej mutacjami w genach znajdujących się na chromosomie X, ponieważ nie posiadają (jak kobiety) drugiego chromosomu X, który mógłby posłużyć jako „kopia zapasowa" dla uszkodzonego genu.

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

Co jest przyczyną dystrofii Duchenne'a

Dystrofina, białko kodowane przez jeden z największych ludzkich genów, jest ważnym elementem mięśni szkieletowych. Jego funkcję można przyrównać do „kleju", spajającego mięśnie poprzez utrzymywanie prawidłowej struktury komórek mięśniowych.

Uważa się, iż dystrofina pełni również rolę przekaźnika sygnałów pomiędzy komórkami mięśniowymi. Mięśnie pozbawione dystrofiny przestają prawidłowo pracować, aż w końcu ulegają stopniowo postępującemu zanikowi.

Gen dystrofiny zlokalizowany jest na chromosomie X. Ponieważ chłopcy posiadają tylko jeden chromosom X są oni bardziej podatni na choroby powodowane zmianami ilości lub postaci dystrofiny. W odróżnieniu od dziewczynek nie mają oni bowiem „zapasowej kopii" genu na drugim chromosomie X, która mógłby złagodzić skutki kliniczne mutacji.

Całkowity brak dystrofiny jest schorzeniem zwanym dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD). Dystrofia Beckera jest jej łagodniejszą odmianą, w której stwierdza się obniżony poziom dystrofiny w tkankach. Ponadto, w 70-80% przypadkach BMD białko jest krótsze od prawidłowego.

DMD zazwyczaj występuje rodzinnie tzn. mutacja w genie dystrofiny została odziedziczona od jednego z rodziców. Zdarza się jednak, że choroba jest wynikiem przypadkowej samoistnej mutacji genetycznej tzw. „de novo" powstającej w okresie zapłodnienia. Jeden na trzy przypadki DMD dotyczy rodzin, u których jest to pierwsze zachorowanie.

Etapy choroby

Przebieg kliniczny choroby

Chorzy na DMD mogą rozwijać się wolniej od swoich rówieśników, na przykład później zaczynają mówić, siedzieć lub chodzić. Nieuniknione jest wystąpienie powikłań kardiologicznych, chociaż nie ma reguły co do czasu w jakim się pojawią.

Chorzy na DMD tracą zdolność samodzielnego chodzenia najczęściej pomiędzy 10 a 14 rokiem życia. Przed osiągnięciem dwudziestego roku życia słabnie siła górnej części ciała – tracą zdolność samodzielnego poruszania rękoma. W okresie unieruchomienia zaczyna rozwijać się niewydolność oddechowa, która sprawia iż chore nastolatki potrzebują pomocy w oddychaniu, zwłaszcza w nocy. W miarę rozwoju choroby ich zdolności samodzielnego oddychania osłabiają się, aż chory wymaga stałego wsparcia w oddychaniu. Chorzy na dystrofię Duchenne'a zazwyczaj umierają w trzeciej dekadzie życia.

Chociaż wciąż nie wynaleziono jeszcze leku na DMD, jednak już dzisiaj dzięki odpowiednio wcześnie rozpoczętym terapiom można spowolnić rozwój choroby, zachowując dłuższą samodzielność i niezależność chorych chłopców. Wydłużeniu ulega również ich średnia długość życia.

Szybkość progresji i stopień ciężkości przebiegu DMD jest bardzo indywidualny, jednak u większości pacjentów można wyróżnić cztery etapy choroby.

Stadia choroby

Chociaż przebieg i ciężkość DMD są bardzo indywidualne i mogą różnić się w odniesieniu do konkretnego przypadku, wyróżnia się cztery główne stadia choroby. Przypisany dla każdego stadium wiek chorego jest określony w przybliżeniu.

Osłabienie fizyczne jest pierwszym widocznym objawem, obecnym już w pierwszych latach życia chłopców. Utrata siły mięśni postępuje, dotykając najpierw duże mięśnie (jak mięśnie nóg) a wraz z czasem – mniejsze mięśnie (jak mięśnie rąk).

Wczesne stadium choroby (do 7 lat)

Rozpoznanie choroby następuje najczęściej w wieku od 2 do 7 lat. W wielu przypadkach kluczowe dla rozwoju dziecka wydarzenia, takie jak pierwsze próby siadania, pierwsze kroki i słowa, przychodzą później niż u zdrowych rówieśników.

Niezdolność dorównania tempa rozwoju psychofizycznego do dzieci w swoim wieku jest pierwszym objawem DMD. Chory chłopiec porusza się wolniej od swoich rówieśników lub

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

z większymi trudnościami, zwłaszcza przy wchodzeniu po schodach, skakaniu czy bieganiu. Częste upadki powodują, że jego ruch może wydawać się niezdarny. Z powodu słabych mięśni chory łatwiej się męczy lub wcale nie ma energii. Może często chcieć być noszonym lub potrzebować wózka w czasie pokonywania dłuższych dystansów. Niektóre z jego mięśni (zwłaszcza łydki) sprawiają wrażenie powiększonych lub nadmiernie rozwiniętych. Powodem tego jest fakt, że komórki mięśniowe są zastępowane tkanką bliznowatą. Może to także być przyczyną mniejszej zwinności ruchów dziecka oraz utraty elastyczności w stawach (powstawanie przykurczy).

Ponieważ pierwsze objawy dystrofii Duchenne'a są niespecyficzne, czasami ciężko przychodzi rodzicom pogodzić się z diagnozą. Na przestrzeni czasu można odnieść wrażenie, że stan fizyczny chłopca zaczyna się polepszać, lecz w rzeczywistości jego mięsnie ulegają stałej degradacji. Około 6 roku życia może wystąpić krótkotrwała i dość pozorna poprawa, wynikająca z przewagi tempa rozwoju ruchowego nad tempem progresji procesu chorobowego (okres zwany w literaturze amerykańskiej honeymoon).

Stadium przejściowe (wiek od 6 do 9 lat)

W tym czasie chory doświadcza jeszcze większych trudności z chodzeniem, ponieważ mięsień czworogłowy uda (zlokalizowany na przedniej stronie uda) ulega osłabieniu. Ma problemy z utrzymaniem równowagi w czasie chodzenia, bowiem zmienia się środek ciężkości ciała. Dlatego porusza się chodząc na palcach lub mięśniach kłębu palucha w celu utrzymania lepszej równowagi, jego chód sprawia wrażenie kaczkowatego. Ponadto charakterystycznym jest wypchnięty w czasie chodzenia do przodu brzuch i cofnięte ramiona (tzw. pogłębiona lordoza lędźwiowa). Poproszony o powstanie najpierw wypcha pupę do góry, a następnie próbuje się wyprostować, wspinając się po sobie rękoma (objaw Gowersa).

Chociaż nie wydaje się to oczywistym, pojawiają się także problemy kardiologiczne, wymagające odpowiedniego leczenia (serce to przecież też mięsień). W tym wieku większość chłopców nie ma kłopotów z poruszaniem ramionami i rękoma, choć mogą mieć trudności z noszeniem swoich książek i innych przedmiotów szkolnych (nawet w plecaku). Zmęczenie jest w zasadzie zawsze występującym objawem i chorzy mogą wymagać wózka inwalidzkiego lub elektronicznego skutera do pokonywania dłuższych dystansów. Niektórzy chłopcy potrzebują także specjalnego chodzika do poruszania się po klasie.

Utrata zdolności samodzielnego chodzenia/ UNIERUCHOMIENIE (wiek od 10 do 14 lat)

Po wkroczeniu w wiek nastoletni rozpoczyna się okres postępującego osłabienia. Większość chorych chłopców jeszcze przed osiągnięciem 12 lat porusza się jedynie na wózkach inwalidzkich. Czynności angażujące mięśnie kończyn dolnych, górnych, mięśnie tułowia wymagają pomocy ze strony innych osób lub mechanicznych urządzeń. Zrozumiałym są zatem częste stany zmęczenia.

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

Słabe mięśni grzbietowe i długotrwałe przebywanie w pozycji siedzącej powoduje pogłębiające się skrzywienie kręgosłupa (przede wszystkim grzbietowo-boczne tzw. skolioza). Współistniejące przykurcze różnych grup mięśniowych pogłębiają uczucie dyskomfortu.

Choć słabe mięśnie kończyn górnych utrudniają codzienne czynności, mięśnie dłoni i palców są wciąż na tyle silne, że pozwalają chorym na pisanie i używanie komputera.

Dorosłość (wiek powyżej 15 lat)

Wraz z rozwojem choroby stany zagrożenia życia są coraz częstsze. Powodem ich występowania są powikłania kardiologiczne i pulmonologiczne, do których zaliczyć można krótki oddech, postępującą niewydolność oddechową (zwłaszcza w godzinach nocnych), obrzęk płuc, obrzęki kończyn dolnych. W tym czasie można rozważać założenie pacjentowi rurki tracheotomijnej, która pomoże w oddychaniu.

Ważnym jest, aby badanie echokardiograficzne serca (tzw. echo serca) przeprowadzić już na wstępie, w momencie rozpoznania choroby a potem powtarzać je raz w roku. U chorych na DMD częstym objawem jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (powiększone serce).

Z powodu wyżej wymienionych powikłań okres przeżycia pacjentów z DMD wynosi od dwudziestu do trzydziestu kilku lat.

Genetyka

Testy genetyczne

Testy genetyczne należą do badań molekularnych, dzięki którym wykrywa się i określa rodzaj mutacji powodującej chorobę występującą u danego pacjenta/rodziny. Interpretacja wyników testów przeprowadzona przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej umożliwia ponadto ocenę ryzyka zachorowania na daną chorobę. Badania genetyczne przeprowadzone u kobiet w ciąży mogą potwierdzić obecność mutacji w genie kodującym dystrofinę z dokładnością do 95%. W rękach specjalistów leży przedstawienie kobietom możliwości dotyczących ciąży i porodu.

Przed przeprowadzeniem testów genetycznych rodzina powinna się zapoznać z następującymi informacjami:

• na jakie testy została skierowana kobieta

• dlaczego wybrano tego rodzaju badania

• jaki jest czas oczekiwania na wyniki badań

• jakie jest następny krok w przypadku, gdy wynik badania jest ujemny

• jaka jest cena badania i czy kwota refundowana jest z ubezpieczenia

Czym jest test genetyczny

Badanie genetyczne to badanie wykonywane dla zainteresowanej osoby z użyciem jej DNA. Dla DMD/BMD badanie polega na poszukiwaniu mutacji (zmiany/uszkodzenia) w obrębie genu dystrofiny, która to prowadzi do złego funkcjonowania tego genu. Do badania pobiera się krew, ślinę, wycinek mięśnia lub inną tkankę, w której są komórki zawierające DNA. U niektórych osób znalezienie mutacji wymaga wykonania kilku badań. Uzyskane wyniki są stałe co oznacza, że niepotrzebne jest powtarzanie badania co kilka lat. Raz uzyskany wynik jest ważny przez całe życie. Badanie można wykonać zawsze a próbka DNA jest dość trwała i może być przechowywana latami.

Dlaczego należy rozważyć diagnostykę genetyczną

Badania genetyczne mają swoje zalety i ograniczenia. Dobrze jest je znać zanim przystąpi się do ich wykonania. Niewątpliwą zaletą tych badań jest to, że w większości przypadków pozwalają wykryć mutację będącą podłożem DMD/BMD, a w konsekwencji zbadać nosicielstwo u pozostałych osób w rodzinie chorego. Wyniki badań genetycznych są bezwzględnie konieczne do podjęcia doświadczalnych terapii, uzyskany wynik nie gwarantuje

jednak przystąpienia do takiej terapii. Należy też pamiętać że badanie genetyczne niekiedy nie kończy się wykryciem mutacji.

Kiedy należy wykonać badanie genetyczne

Dzieci z objawami DMD/BMD powinny mieć w pierwszej kolejności wykonane badanie poziomu aktywności kinazy kreatyny (inne 2 nazwy to CPK lub CK) w krwi. Badanie takie powinien zlecić lekarz pierwszego kontaktu. Gdy wynik tego badania znacznie przekracza normę należy udać się do poradni neurologicznej. Lekarz neurolog po wykonaniu odpowiednich badań chorej osoby stawia wstępne rozpoznanie i kieruje na badania genetyczne, lub kieruje rodzinę do poradni genetycznej.

Jaka jest najlepsza metoda diagnostyki genetycznej

Istnieje szereg metod badawczych jakie stosuje się w DMD/BMD. Inaczej postępuje się gdy zachorowanie jest pierwszym przypadkiem w rodzinie, a inaczej gdy w rodzinie byli lub są inni chorzy, jeszcze inaczej postępuje się gdy u któregoś z chorych wcześniej poznano mutację. Gdy rozpoczyna się poszukiwanie mutacji najlepszą metodą jest technika MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – multipleksowa amplifikacja połączonych działaniem ligazy sond molekularnych), która pozwala na wykrycie dwóch najczęstszych rodzajów mutacji tj. delecji i duplikacji (stanowią one około 3 wszystkich mutacji). Nie znalezienie mutacji tą metodą sugeruje potrzebę poszukiwania mutacji punktowej, która wymaga techniki sekwencjonowania genu dystrofiny. Gdy poznana jest mutacja a badanie służy potwierdzeniu postawionego rozpoznania u kolejnego chorego chłopca wybiera się metodę szybszą i tańszą – na ogół PCRmultipleks lub PCR-RFLP.

Co oznacza wynik badania genetycznego

Wykrycie mutacji chorobotwórczej jednoznacznie potwierdza rozpoznanie dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera. Wykrycie takiej mutacji ułatwia diagnozę molekularną kolejnej osoby w rodzinie i ułatwia ustalenie nosicielstwa mutacji przez kobiety z rodziny chorego. Nie znalezienie mutacji nie jest równoznaczne z wykluczeniem postawionego rozpoznania choć może wynikać z błędnej diagnozy lekarskiej. Dalsze badania mogą być konieczne np. pobranie wycinka mięśniowego i badanie w nim białka dystrofiny. Niekiedy wykonane wszystkie możliwe badania DNA nie pozwalają wykryć mutacji w genie dystrofiny. Pozostaje czekać na nowe metody badawcze, które mogą być dostępne w nadchodzącej przyszłości. Rzadko możliwa jest sytuacja, gdy wykryta zmiana w DNA nie jest prosta do interpretacji – nie wiadomo czy jest ona mutacją odpowiedzialną za pojawienie się DMD/BMD czy pewną naturalną zmiennością w ludzkim DNA.

O czym powinno się wiedzieć zanim zostanie wykonana diagnostyka genetyczna

Genetyka

Przed rozpoczęciem badań powinniście Państwo wiedzieć:

• jakie badania mogą zostać zlecone

• jaką informację otrzymacie Państwo w wyniku tych badań

• dlaczego wybrano takie badania

• jak długo będziecie Państwo czekać na wyniki

• jaka jest cena badania i czy kwota refundowana jest z ubezpieczenia

• co oznacza wykrycie mutacji

• co można/należy zrobić gdy mutacja nie zostanie wykryta

Badanie genetyczne zleca albo lekarz neurolog po zbadaniu chorego dziecka albo lekarz poradnik genetyk po zapoznaniu się z wynikami badania neurologicznego i zebraniu wywiadu rodzinnego.

Czy muszę pokryć koszty badania genetycznego

Nie, na podstawie skierowania do poradni genetycznej i dowodu ubezpieczenia. Jednak tylko w zakresie poszukiwania delecji i duplikacji. Poszukiwanie mutacji punktowej jeszcze nie jest rutynowo dostępne.

Co oznacza jeżeli mutacja nie zostanie wykryta

Nie znalezienie mutacji nie jest równoznaczne z wykluczeniem postawionego rozpoznania. Istnieje grupa około 5% osób chorych, u których badaniem immunohistochemicznym (identyfikacja dystrofiny za pomocą przeciwciał monoklonalnych w preparacie mikroskopowym wykonanym z wycinka mięśnia) potwierdzono rozpoznanie DMD/BMD a mimo tego nie jest możliwe wykrycie mutacji w genie dystrofiny. W takim przypadku pozostaje czekać na postęp w badaniach molekularnych i pojawienie się nowej techniki diagnostycznej.

Jeżeli wykonano biopsję mięśnia, czy potrzebuję również diagnostyki genetycznej

Tak. Co prawda, badanie wycinka mięśnia pozwala ocenić ilość dystrofiny we włóknie mięśniowym, a tym samym postawić właściwą diagnozę kliniczną, jednak to badanie genetyczne służy poznaniu prawdziwej przyczyny choroby i dodatkowo umożliwia:

• przewidywanie postępów choroby (w pewnym ograniczonym zakresie)

Genetyka

• dołączenie do pojawiających się eksperymentalnych terapii (obecnie “exon skiping”, “PTC124”)

• badanie nosicielstwa mutacji

• wykonanie diagnozy prenatalnej na wczesnym etapie ciąży

Dodatkowo badanie genetyczne może mieć wpływ na plany życiowe rodzin dotkniętych DMD/BMD. Pozwala na podjęcie świadomej decyzji dotyczącej prokreacji (badanie prenatalne, urodzenie zdiagnozowanego dziecka, rezygnacja z posiadania potomstwa, decyzja o adopcji).

Jeżeli wykonano diagnostykę genetyczną w przeszłości, czy muszę powtarzać badanie

Wykonywane do niedawna badania polegały na sprawdzeniu obecności wybranych fragmentów genu dystrofiny, tych które najczęściej ulegają delecji. Jeżeli badanie to wykryło delecję i określiło jej końce (ustaliło wpływ na tzw. ramkę odczytu) nie ma potrzeby powtórzenie badania techniką MLPA. Natomiast jeżeli badanie nie doprecyzowało zakresu delecji, lub dało wynik negatywny należy je powtórzyć – koniecznie techniką MLPA.

Jeżeli jestem dorosłą kobietą ze zdrowymi dziećmi, ale mam w rodzinie krewnych z DMD/BMD czy muszę wykonać diagnostykę genetyczną

W sytuacji gdy ma Pani zdrowe dzieci, a w rodzinie ze strony Pani matki, jest/był przypadek dystrofii mięśniowej Duchenne’a/Beckera może być Pani nosicielką mutacji w genie dystrofiny. Nosicielstwo może Pani przekazać swoim córkom. W takiej sytuacji zaleca się podjęcie próby badania nosicielstwa zmutowanego genu. W pierwszej kolejności konieczne jest odszukanie wyników badań osoby chorej. Z nich będzie wiadomo czy została już wykryta mutacja, której można poszukiwać w badaniu nosicielstwa. Jeżeli takie badanie zakończyło się niepowodzeniem można obecnie wykonać badanie techniką MLPA. Jeżeli mimo wszystko nie uda się wykryć mutacji to za pomocą śledzenia dziedziczenia poszczególnych kopii genu dystrofiny (analiza sprzężeń) można podjąć próbę badania nosicielstwa u kobiet z rodziny chorego. Nawet gdy nie dostępne jest DNA chorego chłopca można podjąć próbę badania nosicielstwa u kobiet blisko z nim spokrewnionych. W takiej sytuacji prawdopodobieństwo uzyskania wyniku informatywnego wynosi około 50%. W sytuacji wykrycia nosicielstwa mutacji w genie dystrofiny zaleca się opiekę kardiologiczną – nosicielstwo mutacji w genie dystrofiny może uszkadzać prawidłową pracę serca. Nosicielka DMD/BMD ma prawo do diagnozy prenatalnej. W Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii przechowywane są kopie wszystkich wydanych wyników i próbki DNA od wszystkich badanych osób. Obecnie

tworzona jest ogólnopolska baza danych pacjentów dotkniętych DMD/BMD do której zostaną przekazane wszystkie wyniki DNA.

Jeżeli jestem matką chłopca z DMD/BMD czy mogę wykonać diagnostykę genetyczną

Badanie genetyczne można wykonać u wszystkich matek chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne'a/Beckera jednak nie jest ono potrzebne gdy matka chorego chłopca ma/miała brata lub kuzyna dotkniętego DMD/BMD. W takiej sytuacji jest ona pewną nosicielką choroby. Podobnie uważa się, że matka co najmniej dwóch chorych synów jest nosicielką choroby, choć w tym przypadku nie można wykluczyć nosicielstwa germinalnego tzn. mutacja może być tylko w komórkach rozrodczych a komórki ciała są od niej wolne. Wśród kobiet, które urodziły jednego chorego chłopca i nie mają w rodzinie nikogo dotkniętego tą samą chorobą 2 na 3 są nosicielkami a u 1 zaszła nowa mutacja która wywołała DMD/BMD. We wszystkich przypadkach wątpliwych u kobiet zainteresowanych badaniem nosicielstwa należy wykonać takie badanie. Należy to zrobić przede wszystkim aby, gdy kobieta jest nosicielką, mogła być poddana opiece kardiologicznej, mogła świadomie decydować o prokreacji i mogła, gdy tego chce, wykonać badanie prenatalne.

Jeżeli jestem nosicielką a zmutowany chromosom X odziedziczyłam po zdrowym ojcu, co to oznacza

Taka sytuacja może być wywołana najprawdopodobniej pojedynczą mutacją w plemniku, który połączył się z komórką jajową dając zygotę – nosicielkę; duża część mutacji zachodzi w spermatogenezie. Nie można jednak wykluczyć zjawiska germinalnej mozaikowości u zdrowego mężczyzny. Potwierdzeniem tej możliwości byłaby druga córka nosicielka.

Genetyka: Mutacje w genie dystrofiny

Mutacja w genie dystrofiny (oprac. Dr. Janusz Zimowski)

Podłoże molekularne DMD/BMD

Delecje	~60%
Duplikacje	~10%
Małe mutacje	~30%

Techniki badawcze

	delecje	duplikacje	małe mutacje
PCR	+	-	-
MLPA	+	+	(+) / -
sekwencjonowanie	-	-	+

Mutacje w genie dystrofiny

Wpływ mutacji

Teoria Monaco:

out of frame → DMD	in frame → BMD
przesunięcie fazy odczytu	zachowanie fazy odczytu

Zgodność z przebiegiem klinicznym:

- Dla delecji – 95%
- Dla duplikacji – 76%
- Dla małych mutacji – 83–100%

Rodzaje małych mutacji

mutacja	efekt
nonsens	powstanie kodonu stop
delecja / duplikacja (różna od wielokrotności 3 nd)	przesunięcie fazy odczytu
miejsca składania	alternatywne składanie mRNA
zmiany sensu	?

Mutacje w genie dystrofiny

Mutacja nonsens

Sekwencja referencyjna

GTA ATG AAA AAT ATC
Wal Met Lys Asn Ile

c.373A>T p.Lys125*

GTA ATG TAA AAT ATC
Wal Met *

Delecja jednonukleotydowa

Sekwencja referencyjna

AGT GAA AAG ATT CTC CTG AGC
Ser Glu Lys Ile Leu Leu Ser

c.413delA p.Lys138Argfs*4

AGT GAA AGA TTC TCC TGA GCT
Ser Glu Arg Phe Ser *

Mutacje w genie dystrofiny

Duplikacja jednonukleotydowa

Sekwencja referencyjna

ACC AAC AGT GAA AAG
Thr Asn Ser Glu Lys

c.402dupC p.Asn125Glnfs*3

ACC CAA CAG TGA AAA
Thr Gln Gln *

Mutacja składania

Sekwencja referencyjna

TGG CAG gtaagaat.....acatgtag GTC AAA
Trp Gln Val Lys

c.357-2A>C p.?

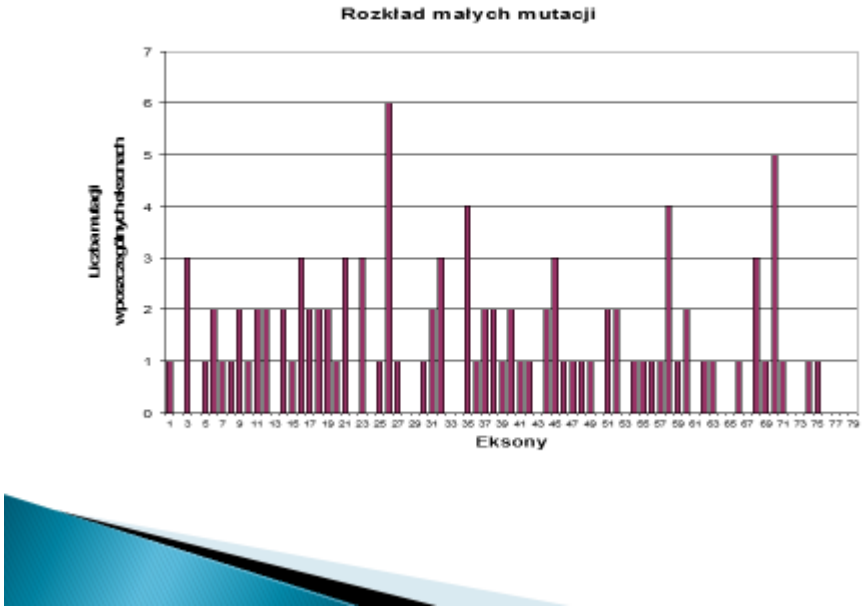
TGG CAG gtaagaat.....acatgtcg GTC AAA
Trp Gln Val Lys

Mutacje w genie dystrofiny

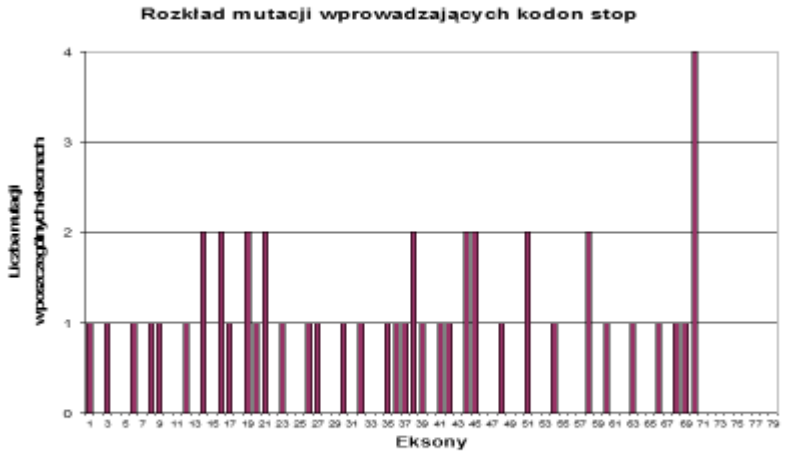
Rejestr małych mutacji

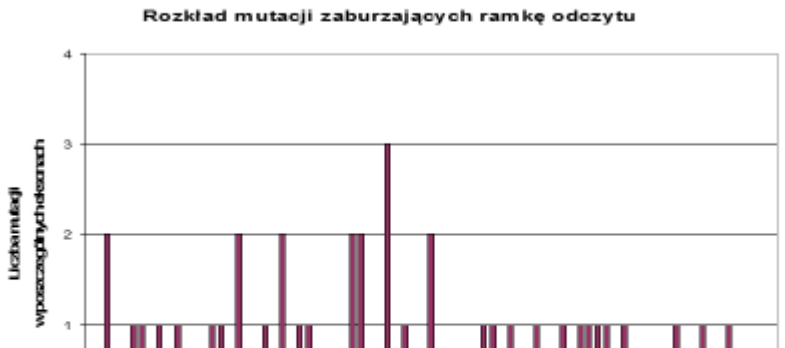
Typ mutacji	Liczba mutacji
nonsens	48
frame shift	38
składania	15
delecja	1
„nie wykryte”	4
razem	106

W tym nowe mutacje, nieopisane w bazie www.dmd.nl: 44

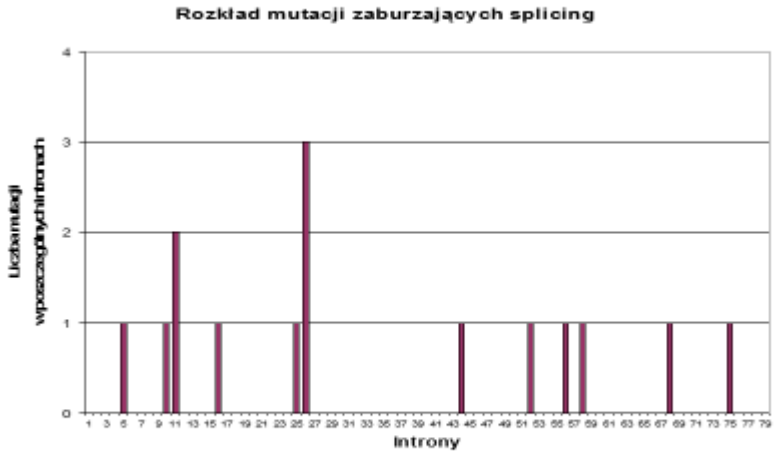


Mutacje w genie dystrofiny





Mutacje w genie dystrofiny



Nosicielstwo

Rodzaj mutacji	Częstość nosicielstwa
delecje	58%
duplikacje	78%
małe mutacje	79%

Mutacje w genie dystrofiny

Nosicielstwo

- Opieka kardiologiczna nosicielek
- Badanie objawowego nosicielstwa
- Badanie nosicielstwa innych kobiet w rodzinie
- Możliwość diagnostyki prenatalnej

Pokrewieństwo

- Pozwala połączyć w jeden duży rodowód kilka rodzin
- Zmniejsza pracę diagnostyczną
- Przyspiesza poradnictwo genetyczne

Leczenie

Od wielu lat prowadzone są poszukiwania leków, które mogą modyfikować przebieg DMD i innych chorób mięśni. Mimo licznych badań otwartych oraz badań kontrolowanych oceniających różne substancje, dotychczas wykazano jedynie skuteczność glikokortykoidów (sterydów).

Do głównych efektów ubocznych zaliczyć można zmiany behawioralne, zahamowanie wzrostu, nadmierny przyrost masy ciała, osteoporozę, nieprawidłową tolerancję glukozy, zahamowanie czynności nadnerczy i układu odpornościowego, niestrawności, owrzodzenia trawienne, zaćmę i zmiany skórne. Dlatego ważne jest, aby kontrolować masę ciała, wzrost, ciśnienie tętnicze, przeprowadzać badanie moczu na obecność glukozy, obserwować, czy nie pojawiają się objawy zespołu Cushinga, zmiany nastroju, behawioralne lub osobowościowe, zmiany w układnie trawiennym i skórne, efekt „czerwonych oczu”, złamania kości i nawracające infekcje.

Sterydoterapia i suplementacja (oprac. Prof. Ewa Pilarska)

Zastosowanie glikokortykoidów w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a

- Spowolnienie postępu choroby
- Poprawa funkcji motorycznych/stanu funkcjonalnego
- Pozytywny wpływ na stan serca i wydolność oddechową

Ale...

➢ szereg działań niepożądanych

- Leczenie wymaga monitorowania przez pediatrę i neurologa dziecięcego

dlaczego proponujemy steroidy?

DMD – leczenie



Sterydoterapia i sumplementacja

DMD- leczenie

steroidy

encorton

- prednison
  - pochodna prednisolonu
- metabolizowany w wątrobie
- wydalany przez nerki
- dobrze przebadany na dzieciach

calcort

- deflazacort
  - pochodna prednisolonu
- metabolizowany w wątrobie
- wydalany przez nerki
- mniej badań z udziałem dzieci

DMD- leczenie

Wszystkie steroidy – działania niepożądane i środki ostrożności

- nie stosować jeśli jest nadwrażliwość na dany lek
- nie stosować w przypadku trwającej choroby zakaźnej o nieznanej etiologii
- zachować ostrożność w kontakcie z osobami z ospą wietrzną, opryszczką, odrą itp.
- nie przerywać terapii nagle
- leki na nadkwasotę mogą znacząco zmniejszać biodostępność steroidów – stosować z co najmniej 2-godzinnym odstępem

Sterydoterapia i sumplementacja

DDM- leczenie

Wszystkie steroidy – działania niepożądane i środki ostrożności

- metabolizowane w wątrobie – ostrożnie stosować z innymi lekami
- wchodzą w interakcje z lekami przeciwcukrzycowymi, także insuliną, lekami na nadciśnienie i diuretykami
- zmniejszają tolerancję na węglowodany
- ostrożnie stosować z antykoagulantami
- stosowanie z lekami zwiotczającymi mięśnie może skutkować miopatią
- zwiększają wydalanie salicylanów, odstawienie steroidów może skutkować zatruciem salicylanami

DMD- leczenie

Wszystkie steroidy – działania niepożądane i środki ostrożności

- mogą wywołać retinopatię, utratę wzroku, a także zaćmę, jaskrę
- mogą powodować zmiany w zachowaniu
- mogą hamować wzrost w okresie dziecięcym i nastoletnim
- hamują oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
- długoterminowo powodują osteoporozę
- mogą powodować nadkwasotę i chorobę wrzodową

Sterydoterapia i sumplementacja

DMD- leczenie

Steroidy mają wiele działań niepożądanych – lista w ulotce leku wynika ze wszystkich zgłoszonych zdarzeń.
Pamiętajmy, że na dany lek dzieci reagują inaczej niż dorośli oraz, że inaczej reagujemy w zależności od rodzaju choroby.

DMD- leczenie

- Leki sterydowe mają rozległe działania niepożądane.
- Dlatego w czasie kuracji należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza, zwłaszcza dotyczących dawki i czasu leczenia.
- Jednak nie u każdego pacjenta muszą wystąpić wszystkie niepożądane skutki, bo wrażliwość na kortykosteroidy jest sprawą indywidualną.

Sterydoterapia i sumplementacja

DMD – leczenie

wnioski z badań – prednison

minusy

- zwiększenie masy ciała u 20-30% pacjentów

plusy

- znacząco zwiększa siłę mięśniową
- mimo pojawiających się działań niepożądanych, nie pogarsza jakości życia

DMD- leczenie

wnioski z badań – deflazacort

minusy

- bardzo negatywnie wpływa na wzrost
  - pacjenci niżsi średnio o 17 cm
- zwiększa ilość przypadków zaćmy
  - u 70% w grupie leczonej, a w przypadku braku leczenia – 0!

plusy

- rzadziej wpływa na masę ciała niż prednison
- znacząco zmniejsza procent pacjentów ze skoliozą i potrzebę operacji kręgosłupa

Sterydoterapia i sumplementacja

Dawkowanie glikokortykoidów

ICHD-3

- Prednison 0,75mg/kg mc codziennie

lub

- 0,75-1,25mg/kg/mc co drugi dzień

- Deflazacort 0,9mg/kg mc/ dz

DMD- leczenie

- **Można stosować tzw. system „intermitujący „** (celem zmniejszenia działań niepożądanych)- podawać np. przez 10 kolejnych dni i zastosować 10 dni przerwy,
- lub
- Podawać co drugi dzień zwiększoną dawkę i 10 dni przerwy
- lub
- Podawać zwiększoną dawkę tylko w weekendy
- Leczenie należy zacząć jak najwcześniej, w czasie kiedy sprawność dziecka jest jeszcze dobra, 4-6 rok życia

Sterydoterapia i sumplementacja

DMD- leczenie

Działania niepożądane

- nadmierny przyrost masy ciała,
- zahamowanie wzrostu,
- zmiany zachowania,
- objawy ze strony przewodu pokarmowego: niestrawność, owrzodzenie żołądka (bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, zgaga),
- osteoporoza,
- zmiany skórne (rozstępy, trądzik),
- zaćma,
- zaburzenia czynności nadnerczy oraz układu odpornościowego.

DMD- leczenie

Badania kontrolne w czasie stosowania leczenia

- W surowicy krwi poziom:
  glukozy, potasu fosforu,25-(0H), lipidogram, okresowo morfologia krwi z rozmazem
- kontrola ciśnienia tętniczego (RR),
- kontrola masy ciała, wzrostu,
- kontrola osteoporozy : Densytometria- ocena gęstości mineralnej kości
- kontrola okulistyczna

Sterydoterapia i sumplementacja

DMD- leczenie

Badania kontrolne w czasie stosowania leczenia

- Szybkie włączenia leczenie w przypadku objawów infekcji
- Szczepienia ochronne- przestrzeganie kalendarza szczepień lub dodatkowe szczepienia (indywidualnie)
- Właściwa dieta- współpraca z dietetykiem
- Opieka psychologa w przypadku zaburzeń zachowania

Źródła witaminy D

- ilość IU/100 g produktu
  - 600-1000 dziko żyjący łosoś
  - 250-300 tłuste ryby morskie
  - 300 margaryna
  - 20 jajko
- leki lub suplementy diety z witaminą D
- słońce



- Warzywa i owoce nie stanowią źródła witaminy D
  - zawierają ważne dla funkcjonowania organizmu i witaminy i składniki mineralne, współdziałające z witamin D
    - magnez
    - witaminę K
    - cynk
    - witaminę A

Sterydoterapia i sumplementacja

Objawy niedoboru witaminy D

- Objawy niespecyficzne
  - zmęczenie
  - uogólniony ból
  - bóle kostne
  - osłabienie
  - częste infekcje
- W przypadku znacznego niedoboru
  - osteomalacja
  - krzywica

- **Jak sprawdzić czy istnieje niedobór?**
  - tylko badanie krwi
  - poziom 25OHD w surowicy krwi
    - <10 ng/mL
    - 10-20 ng/mL
    - **21-30 ng/mL**
    - 30-80 ng/mL
    - >200 ng/mL

Dawki rekomendowane Witaminy D

DMD –leczenie

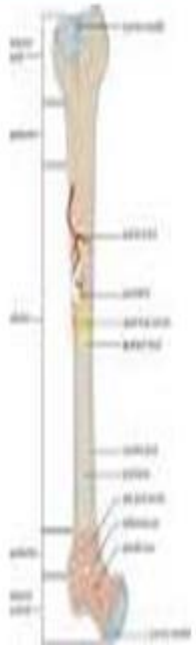
- **Niedobory <20 ng/mL**
  - **Noworodki i niemowlęta do 1 r.ż.**
    - **1000 IU/dobę**
  - **Dzieci i młodzież (1-18 r.ż.)**
    - **3000 – 5000 IU/dobę**
  - **Dorośli i seniorzy (> 18 r.ż.)**
    - **7000 – 10 000 IU/dobę**



Sterydoterapia i sumplementacja

DMD –leczenie

- ***Średnia dawka witaminy D wynosi 1000IU/dobę***
- Stosowanie wapnia- **Calcium 750mgm/dzień**



Odstawianie leczenia, zmniejszenie dawki leku

DMD –leczenie

- Odstawianie leczenia powinno mieć miejsce przez stopniową redukcję steroidów , przez okres co najmniej 3 tygodni zmniejszając w każdym tygodniu dawkę leku(½,1/4, 1/8 dawki)
- Zmniejszenie dawki steroidów ze względu na obecność działań niepożądanych :

➢ przyrost masy ciała o 25%(3 percentyle), zaburzania zachowania, wyraźne objawy skórne, glikemia (>110mg/dl na czczo)

➢ wzrost ciśnienia tętniczego krwi , powtarzające się infekcje, objawy ze strony przewodu pokarmowego

Sterydoterapia i sumplementacja

Przegląd piśmiennictwa

- Prednison 0,75mg/kg/dzień vs. dawka weekendowa 10mg/kg/tydz.
- = siła mięśniowa, działania niepożądane ⇨ takie same
- Prednison 0,75mg/kg/dz⇨ przedłuża okres chodzenia o rok ,
- Zwalnia tempo pogarszania się sprawności niezależnie od sposobu podawania leku

Beenakkei i wsp., Elsolar wsp

Straathof i wsp, 2005,2011, 2008

,

Przegląd piśmiennictwa

- Deflazakort 0,9mg/kg/dz/ ,0,6mg/kg/dz
  ⇨ bardziej skuteczne wyższe dawki, znamiennie wydłuża czas samodzielnego chodzenia
  ⇨ lepsza sprawność ruchowa, funkcja oddechowa

Biggar i wsp. 2004, 2005,

Moxley RT i wsp. 2005,

Sterydoterapia i sumplementacja

Przegląd piśmiennictwa

- **Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: trends of an ongoing study** Bernd Reitter *Children's Hospital, Johannes Gutenberg University, Langenbeckstr. 1, Mainz, Germany, 1995*
- W kilku badaniach wykazano pozytywne działanie kortykosteroidów w utrzymaniu sprawności ruchowej
- Deflazacort (DFC) ma mieć mniej skutków ubocznych niż prednison . Mniejszy przyrost masy ciała.
- Badania w toku
- deflazacort (0,9mg / kg / dzień) i prednizonem (0,75 mg / kg / dzień)

Przegląd piśmiennictwa

- Kontynuacja leczenia po uruchomieniu , bo
- korzystny, ochronny wpływ na rozwój kardiomiopatii, poprawę funkcji oddechowej, skoliozy

M.S. Kim, 1998,2100
Gudrun Leidig-Bruckner,2001

Sterydoterapia i sumplementacja

Wnioski z badań

DMD- leczenie

- Potrzebne są dalsze badania, w tym badania porównawcze, aby rzeczywiście stwierdzić, czy deflazacort jest lepszy od prednisonu
- W tej chwili badania wskazują na to, że oba leki są porównywalne jeśli chodzi o stosowanie u dzieci z dystrofią mięśniową
- Skuteczność leczenia:

  wyniki testów sprawdzające siłę mięśni (próby czynnościowe, ocena czynności ruchowych, maksymalna siła mięśniowa)

  Rodzice nie powinni zwlekać z wdrożeniem leczenia

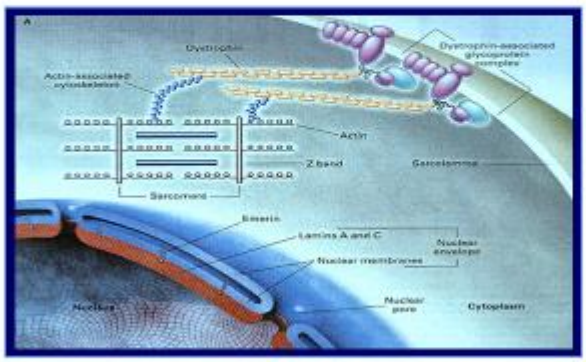
Wiek/lata	Encorton	Calcort	Potas	Wit D/lek	Calcium/ lek	Desnyto metria
6			n	n/zima	+	↓
10		+	n	↓ / tak	+	↓
10		+	n	↓ / tak		n
16	+		n	N / tak		n
10		+	n	↓ /tak		↓
9		+	n	N /tak		n
10	+↓	+	n	↓ / tak		↓
9			n	N / tak	+	↓
8		+	n	N / tak	+	↓
12		+	n	↓ / tak		↓
6	+		n	N /tak		↓

Leczenie: Kardiologia

Opieka kardiologiczna oprac. Prof. Duboc)

Dystrofia Mięśniowa Duchenne'a

- Związana z chromosomem X choroba (Xp21),
- 1/3000 męskich urodzeń
- Geny kodujące białko dystrofinę



Fatkin d. *N Engl J Med.* 1999;341:1715-1724

100% rozwinie *niewydolność lewej komory serca*, a ponad 50% umrze z powodu niewydolności serca.

Jakie są najlepsze możliwości leczenia?

- **wyleczyć** (by naprawić, ominać...) ***defekt molekularny*** → badania kliniczne są w toku.
- wyleczyć niewydolność → cel: zwiększyć siłę mięśni serca.
  cel: zachować siłę mięśni serca.

Kardiologia

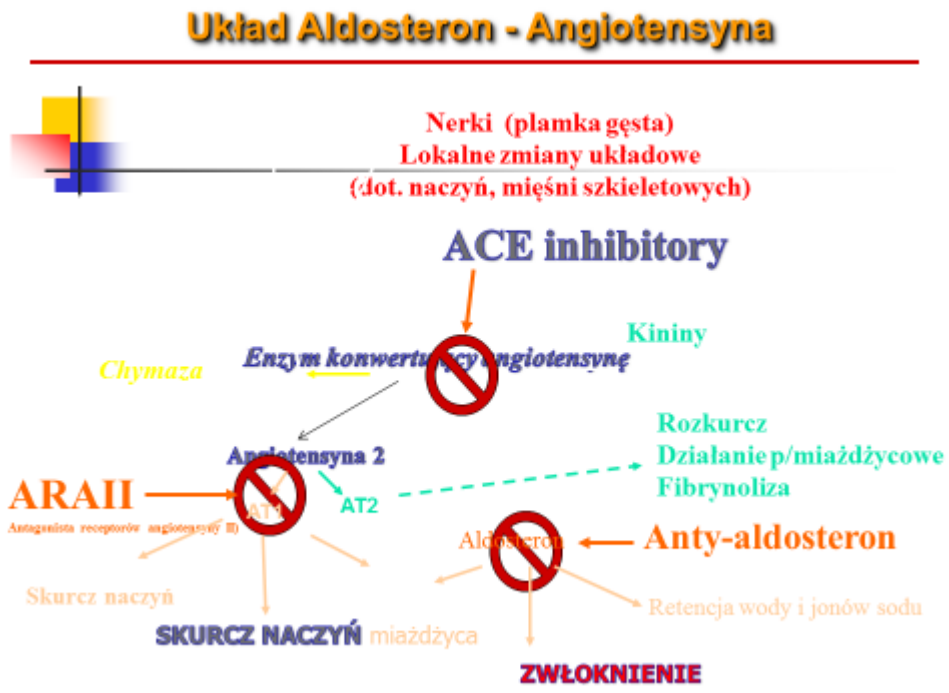
Niewydolność serca w DMD

- Jest generalnie akceptowana jako główny punkt końcowy w badaniach klinicznych: « Jeśli chcemy leczyć pacjentów z DMD to musimy leczyć ich serca »
- Trudności w DMD polegają na rozpoznaniu dympotomów Niewydolności serca zanim będzie schyłkowa. (..wtedy już za późno..) → **wczesne wykrycie** wymaga wykorzystania nowych technik obrazowania.
- Konflikt interesów pomiędzy sercem a mięśniami szkieletowymi: poprawa funkcjonowania mięśni szkieletowych może pogorszyć niewydolność serca.
- **Kompleksowe podejście do pacjenta jest konieczne.**

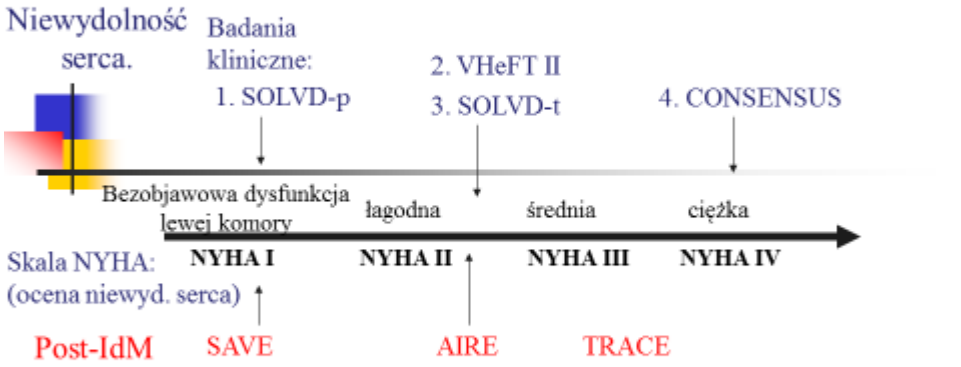
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) a DMD.

- **Przeszłość** : Skuteczne leczenie niewydolności serca
- **Teraźniejszość**: Leczenie zapobiegające niewydolności serca w DMD
- **Przyszłość**: Zapobieganie **zwłóknienia mięśni** szkieletowych w dystrofiach mięśniowych.

- Gdansk 2015.
  Denis Duboc, Karim Wahbi, Henri Marc Bécane.
  Dep of Cardiology, Hop Cochin, Paris, France.



Przeszłość ;lata 1985-1995: ACE inhibitory



Zmniejszenie ryzyka śmierci: ~20%
(4 zgony na 100 pacjentów leczonych przez 30 miesięcy)
Refukcja hospitalizacji spowodowanych niewydolnością: 33%

Kardiologia

Teraźniejszość :
Serce w DMD: skupić się na **prewencyjnym leczeniu terapeutycznym** z zastosowaniem **inhibitorów ACE**.

Denis Duboc, Karim Wahbi, Henri Marc Bécane.
Dep of Cardiology, Hop Cochin, Paris, France.

Genetyczne czynniki prognostyczne i remodeling kardiomiopati rozstrzeniowej w dystrofii mięśniowej.
Jefferies JL, Eiden BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, Neish SR, Smith EO, Towbin JA.
Circulation 2005

« **Terapia inhibitorami ACE** została bezpiecznie zainicjowane samodzielnie lub w skojarzeniu z B-blokerami.

Aczkolwiek stosowanie leków carvedilol i metoprold w naszym badaniu nie było randomizowane, oba leki wydają się mieć pożądane działanie na funkcję serca. »

Kardiologia

Ewolucja strategii terapeutycznych dla Dystrofinopatii.

Potential for Conflict Between Cardiac and Skeletal Needs
Steven D Colan. Circulation 2005

Dokonano w Oddziale Kardiologii, Dziecięcy Szpital Boston, Klinika Pediatrii, Harvard Medical School, Boston, Mass.

« Uzasadnione jest spekulować, że osłabienie siły mechanicznej w sarkolemnie poprzez farmakologiczną redukcję obciążenia zmniejszy szybkość utraty komórek.
W artykule przez Jefferies i współpracownicy nie przedstawia żadnych wniosków w tym zakresie, ale ostatnie badania przeprowadzone przez prof. Duboc'a i współpracowników zapewnia pewne wsparcie dla tej hipotezy. »

Prawdopodobnie **korzystne jest leczenie zapobiegawcze pacjentów** przed niewydolnością serca i przed dysfunkcją lewo komorową.

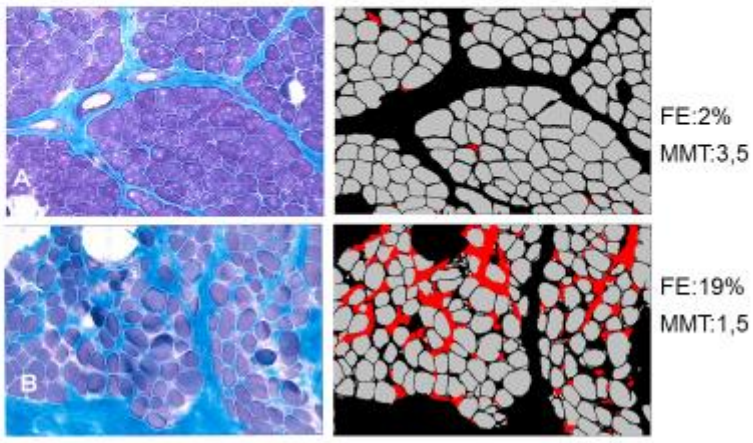
(przed zainicjowaniem **apoptozą** initiation, przed szlakiem aktywacji **B-TGF**, przed prezesem **włóknienia**, przed molekularnym i tkankowym remodelingiem)

Kardiologia

ACE inhibitors and DMD

- **Przyszłość** : mięśnie szkieletowe

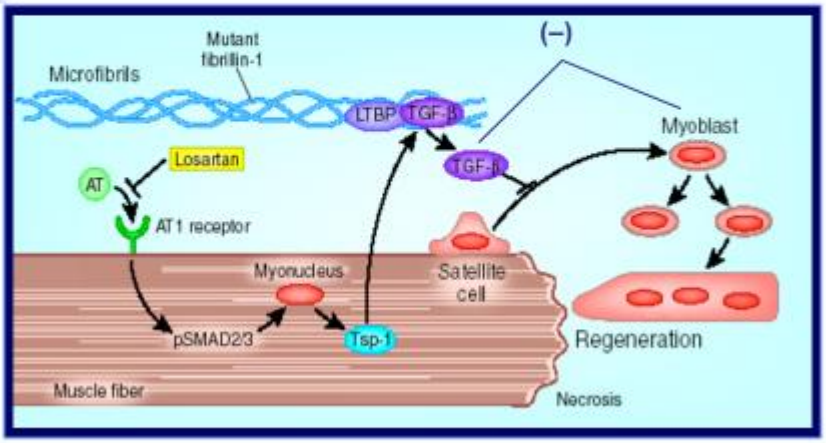
Włóknienie włókien mięśniowych w Dystrofii Mięśniowej Duchenne'a: Marker złego rokowania związany z aktywacją alternatywną mikrofagów *I Desguerre et al JNEN 2009*



Kardiologia

ACE inhibitory zwiększają masę mięśniową.

Jeffrey S Chamberlain
Nature Medicine 2007



2-letnie badania

- Główne kryteria:
  - 6-minutowy test chodu
    - Główna ocena: wczesne zmiany
    - Powtórna ocena : względny współczynnik zmiany
- Drugorzędowe kryteria:
  - 3 minutowy test schodów
    - Ocena: wczesne zmiany, względne zmiany.

Kardiologia

Wyniki badań

Dane demograficzne

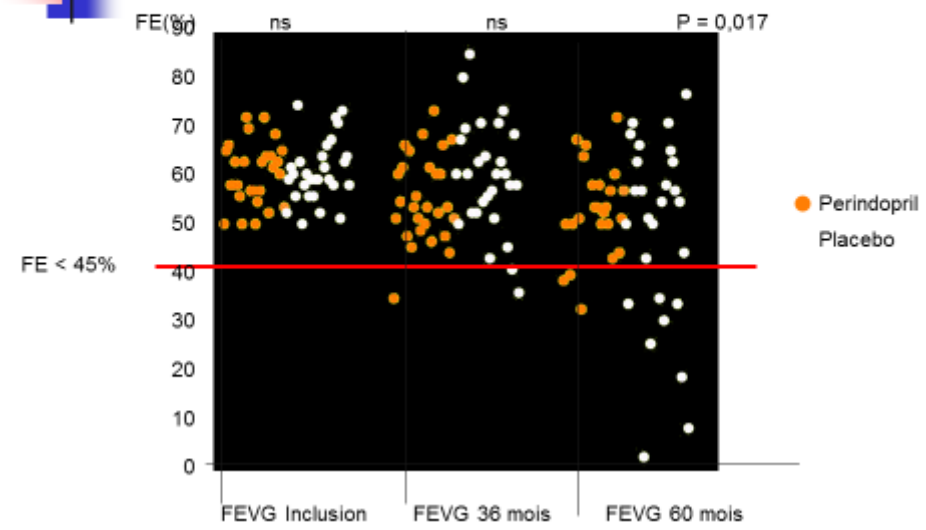
	Perindopril	Placebo
N	19	20
Średni wiek w chwili rozpoczęcia badania (lata)	5.47+-1.06	5.30+-1.17
Wiek: mediana	6.0	5.50
Wiek Q1-Q3	4.50 – 6.50	4.75 – 6.0
Wiek <= 4.5	5	5
Wiek [4.5 - 5.5]	4	6
Wiek [5.5 - 6.25]	3	6
Wiek > 6.25	7	3
Waga w M0 (kg)	19.61 +/- 3.35	18.69 +/- 2.43
Wzrost w M0 (cm)	110.7 +/- 6.8	109.0 +/- 8.5
BMI	15.92 +/- 1.6	15.75 +/- 1.33
Eekspozycja (d) 0.150 mg/kg/d	667.2 +/- 122.6	707.8 +/- 63
6Min test chodu	320.4 +/- 58.2	324.4 +/- 92.8
3Min test schodów	65.8 +/- 29.9	73.5 +/- 36.9

Podsumowanie

- Leczenie ACE inhibitorami jest:
  - Interesujące na wczesnym etapie choroby
  - Dobrze tolerowane
  - Komplementarne z nowymi terapiami
- Drugie wieloośrodkowe badania:
  - 3 lata <wiek< 5 lat na początku
  - Blisko 120 dzieci

Kardiologia

Evolution de la FEVG après 60 mois



Perindopril leczenie zapobiegawcze w odniesieniu do śmiertelności w Dystrofii Mięśniowej Duchenne'a: 10-letnia kontynuacja

D. Duboc, C. Meune, B. Pierre, K. Wahbi, B. Eymard, A. Toutain, C. Berard, G. Vasksman, S. Weber, H-M Becane.

American Heart Journal. 2007;154:596-602

Kardiologia

Wyniki: zgony po około 10 latach obserwacji

Łączna liczba zgonów:	Grupa 1 (perindopril)	Grupa 2 (placebo)	P
7 lat	0	3	**0.080**
8 lat	1	5	**0.159**
9 lat	1	5	**0.159**
10 lat	2	10	**0.009**

Wczesne (9.5 - 13 lat) podanie perindoprilu jest związane ze znaczącym spadkiem śmiertelności w Dystrofii Mięśniowej Duchenne'a.

Żaden z pacjentów nie był leczony sterydami podczas tych badań.

Kardiologia

Nowe badania

- Perindopril na bardzo wczesnym etapie choroby
- Randomizowanie w porównaniu z placebo
- Przed utratą chodu u dzieci
- Pomiędzy 3 a 8 rokiem życia
- Pierwszy punkt końcowy: 6min test chodu
  Drugi punkt końcowy: Włóknienie serca i mięśni szkieletowych.
- Wyniki końcowe: listopad 2011

Nowe badania

- Wstępne wyniki
- Wszyscy pacjenci zostali włączeni w 3 miesiące
- Żadnych bezpośrednich skutków ubocznych
- Wyniki ślepej próby w 18 miesięcy
- 24 miesięczna kontynuacja próby jawnej.

Komórki macierzyste (oprac. Prof. A.Kamińska)

Zastosowanie komórek macierzystych ma na celu

- Zastąpienie komórek chorych lub starych
- Poprawę funkcjonowanie tkanek lub narządów (funkcje troficzne)

- Do jakiego środowisko trafiają przeszczepione komórki ?

Zdolność do regeneracji mięśnia szkieletowego

Mięsień szkieletowy posiada niezwykłą zdolność do regeneracji włókien mięśniowych ale tylko po uszkodzeniu prowadzącym do martwicy włókna mięśniowego

Komórki Macierzyste

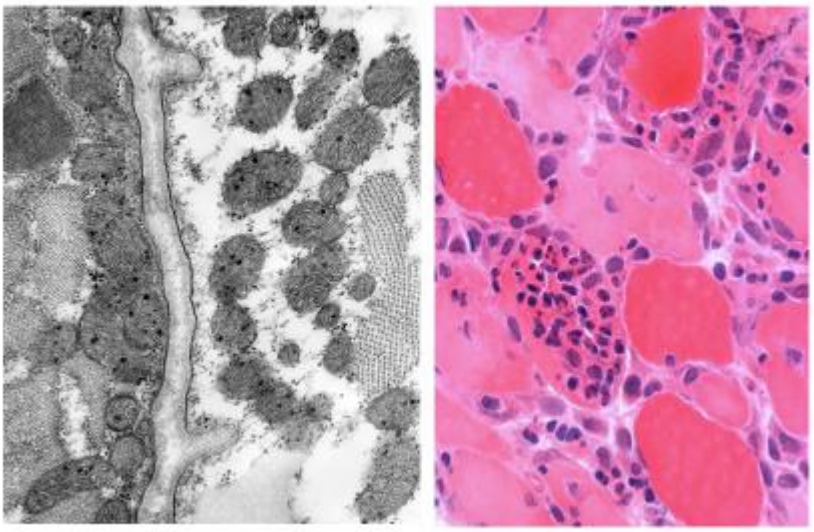
Martwica komórki mięśniowej

Powstaje zawsze na skutek przerwania ciągłości błony komórkowej

Może być

- wynikiem defektu genetycznego
- działania czynników zapalnych
- uszkodzenia mechanicznego
- wpływu substancji miotoksycznych
- działania leków

Martwica



Komórki Macierzyste

Regeneracja komórki mięśniowej

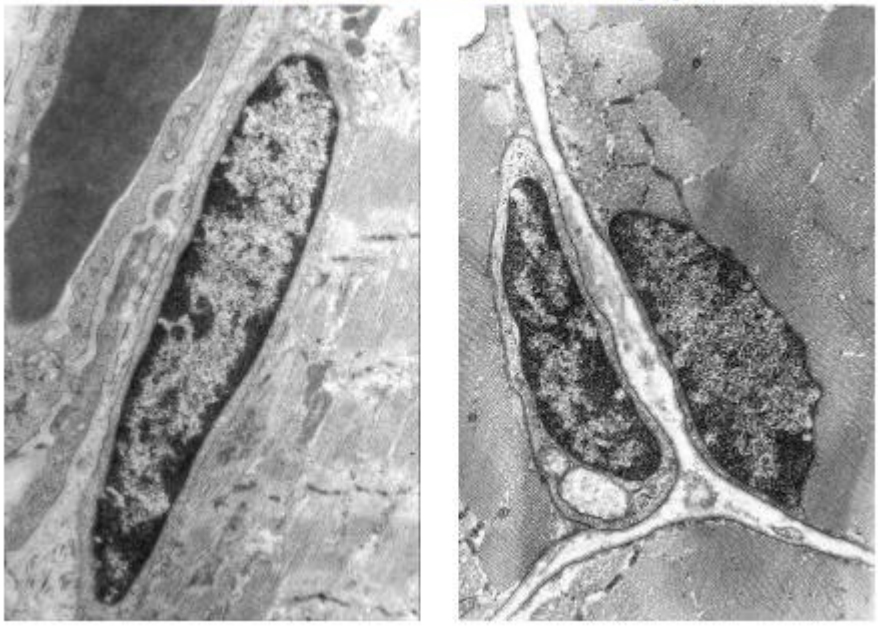
- Proces martwicy zapoczątkowuje przerwanie ciągłości błony komórkowej
- Do wnętrza komórki napływa bogaty w wapń płyn zewnątrzkomórkowy
- Proteazy aktywowane wapniem rozpoczynają trawienie białek wewnątrzkomórkowych
- Rozpoczyna się proces fagocytozy (neutrofile, makrofagi)
- Dochodzi do **aktywacji komórek satelitarnych**

Komórki satelitarne (1)

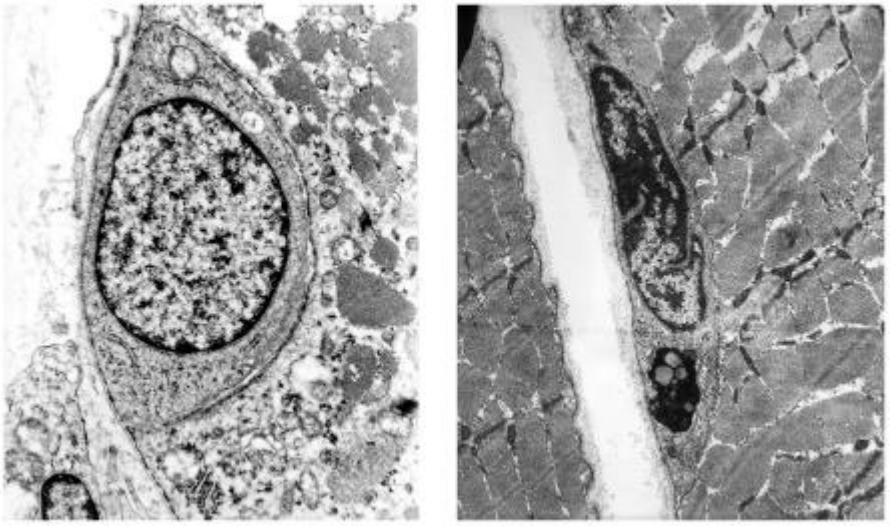
- Są to komórki szeregu miogennego wycofane z rozwoju
- W mięśniu dorosłym stanowią ok. 5% jąder komórkowych w mięśniu
- Zlokalizowane pomiędzy błoną komórkową a błoną podstawną
- Po odpowiedniej stymulacji wchodzą w cykl rozwoju, który jest powtórzeniem embriogenezy
- Efektem pomyślnej regeneracji jest odtworzenie włókna mięśniowego wraz z jego komórkami satelitarnymi

Komórki Macierzyste

Komórki satelitarne (2)



Komórki satelitarne (3)

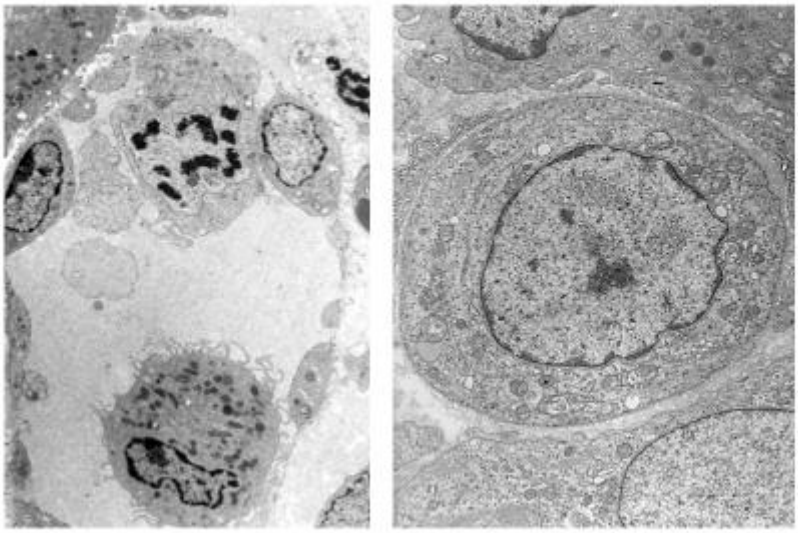


Komórki Macierzyste

Przebieg regeneracji

- Podział mioblastów w procesie mitozy
- Komórki potomne (komórki „córki")
- Miotuba pierwotna (centralne położenie jądra)
- Fuzja komórek będących na różnym etapie rozwoju
- Powstanie niedojrzałego włókna mięśniowego
- Utworzenie dojrzałego włókna (powiększenie średnicy, przesunięcie jąder na obwód)

Regeneracja (1)



Komórki Macierzyste

Warunki prawidłowej regeneracji

Wyeliminowanie czynnika patologicznego (genetycznego, zapalnego, toksycznego)
Prawidłowe unaczynienie
Szybkie unerwienie powstających komórek
Brak przerostu tkanki łącznej

Przeszczepianie mioblastów w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a

Pierwsza próba leczenia przyczynowego dystrofii mięśniowej (1993 r.)

Schemat leczenia

- pobranie mięśnia od dawcy (ojca lub zdrowego brata chłopca z DMD)
- izolacja komórek satelitarnych i namnażanie mioblastów
- wstrzyknięcie mioblastów (**przeszczepianie allogeniczne**) do mięśnia pacjenta (prostownik długi palców, dwugłowy ramienia)
- procedura jednorazowa lub powtarzana (660 milionów mioblastów)
- stosowanie immunosupresji

Komórki Macierzyste

Przeszczepianie mioblastów w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a

Wykazano, że prawidłowa dystrofina pojawia się w 10% włókien

Nigdy nie stwierdzono poprawy siły mięśniowej

Przyczyny niepowodzenia terapii

- określona liczba podziałów (liczba Hayflicka)
- ograniczona zdolność migracji (mioblasty nie mają zdolności przenikania przez naczynia)
- krótki okres przeżycia przeszczepionych komórek(99% ginie w ciągu 12 godz.)
- Odrzucanie przeszczepów allogenicznych/konieczność stosowania immunosupresji

W 1995 zaprzestano prowadzenia badań

Próby leczenia przy użyciu przeszczepiania mioblastów

- 1993 Dystrofia Duchenne'a
- 2005 Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa
- 2013 Dystrofia oczno-gardłowa

Komórki Macierzyste

Komórki macierzyste (stem cells)

Są to komórki niskozróżnicowane posiadające

- zdolność proliferacji (potencjalnie nieograniczonej)
- możliwość różnicowania w jeden lub więcej typów wyspecjalizowanych komórek

Wyróżniamy:

- embrionalne komórki macierzyste
- występujące w organizmach dorosłych somatyczne komórki macierzyste

Celem prowadzonej terapii jest zastąpienie komórek chorych i/lub starych przez implantowane komórki macierzyste

Przeszczepienie:

- autologiczne - podanie pacjentowi własnych komórek macierzystych
- allogeniczne - podanie pacjentowi komórek zdrowego dawcy
- syngeniczne - podanie komórek od homozygotycznego bliźniaka

Sposób podania komórek macierzystych

- systemowy
- lokalny

Komórki Macierzyste

EMBRIONALNE KOMÓRKI MACIERZYSTE

komórki pluripotentne, które mogą dać początek wszystkim tkankom budującym organizm

Nagroda Nobla 2007 przyznana za izolowanie pluripotentnych mysich zarodkowych komórek macierzystych i opracowanie metod genetycznej modyfikacji tych komórek

SOMATYCZNE KOMÓRKI MACIERZYSTE

mezenchymalne komórki szpiku kostnego -multipotentne

komórki satelitarne w mięśniu-unipotentne, inaczej prekursorowe

Rodzaje komórek macierzystych

totipotentne – takie, które mogą ulec zróżnicowaniu do każdego typu komórek, w tym komórek tworzących łożysko

pluripotentne – takie, które mogą dać początek każdemu typowi komórek dorosłego organizmu z wyjątkiem komórek łożyska

multipotentne – takie, które mogą dać początek kilku różnym typom komórek

unipotentne, inaczej komórki prekursorowe, mogą różnicować tylko do jednego typu komórek

Komórki Macierzyste

Regulacje prawne dotyczące kwestii badań nad zarodkowymi komórkami macierzystymi i klonowaniem terapeutycznym

- Kraje UE – dyrektywy Rady Europy zalecają krajom członkowskim wprowadzanie regulacji na poziomie narodowym.
- Polska – nie istnieją specyficzne uregulowania prawne, dotyczące badań nad zarodkowymi komórkami macierzystymi. Sprzeciw Rady Ministrów w 2005 i 2007 r. wobec projektów badań naukowych
- USA – Stem Cell Research Enhancement Act 2005, 2007 i 2009

Trzy podstawowe źródła pozyskiwania komórek macierzystych u człowieka

– szpik kostny (BM-MSCs-bone marrow mesenchymal stem cells)
– tkanka tłuszczowa
– krew (w tym pępowinowa)

Komórki Macierzyste

Niepowodzenia terapii, trudności w ocenie jej skuteczności

- słaba przeżywalność wszczepionych komórek
- trudności w utrzymaniu fenotypu komórek uprzednio zróżnicowanych
- brak dostatecznie czułej metody umożliwiającej detekcję in vivo przeszczepionych komórek macierzystych
- niemożność rozróżnienia pomiędzy czynnością zastępczą a parakrynną (cytokiny, czynniki wzrostu, neurotransmitery, składniki błony podstawnej) przeszczepionych komórek

ClinicalTrials.gov

strona internetowa amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia zawierająca informacje na temat badań klinicznych

165 prób klinicznych dotyczących DMD

w tym 5 prób z zastosowaniem komórek macierzystych

część prób finansowanych przez pacjentów

Nowe terapie

Nowe terapie – stan na dziś (oprac. Dr. A. Kostera-Pruszczyk)

Badanie kliniczne

- Badanie prowadzone u ludzi mające na celu ocenę przebiegu choroby bezpieczeństwa skuteczności nowych leków czy terapii.
- Jest eksperymentem, nie leczeniem.
- Udział w badaniu klinicznym wymaga starannego rozważenia.

MDA Home Page

Badania kliniczne

- **Obserwacyjne:** ocenia stan zdrowia, różne aspekty np. funkcjonalne aby zrozumieć przebieg choroby. W tych badaniach nie ma żadnej interwencji nie podaje się leków etc.
- **Faza 0:** ocenia dystrybucję nowego leku w ustroju, lek podawany jest w niskiej dawce, niższej niż ta która może dać efekt terapeutyczny.
- **Faza 1:** ocenia bezpieczeństwo nowego leku w małej grupie ludzi próbuje ocenić najlepszą drogę podania.

Nowe terapie

- **Faza 2:** bada skuteczność leku w niewielkiej grupie badanej i potwierdza bezpieczeństwo.
- **Faza 3:** bada skuteczność w większej grupie pacjentów i monitoruje działania niepożądane i bezpieczeństwo leku.
- **Faza 4:** badania po wprowadzeniu leku do sprzedaży. Pozwala ocenić skuteczność i działania niepożądane w czasie długotrwałego stosowania.

- Aktualnie na stronie clinicaltrials.gov zarejestrowanych 187 (71) badań w DMD, w tym badania historii naturalnej
- Próby opracowania terapii od dziesięcioleci
- Możliwe różne punkty uchwytu potencjalnych leków
- Optymalna „naprawa genu", ale poszukiwane też leki o działaniu protekcyjnym
- Problemy:
  - Dostarczenie leku do docelowych komórek mięśni szkieletowych
  - Bezpieczeństwo i skuteczność
  - Wiarygodne metody oceny skuteczności

Nowe terapie

DMD

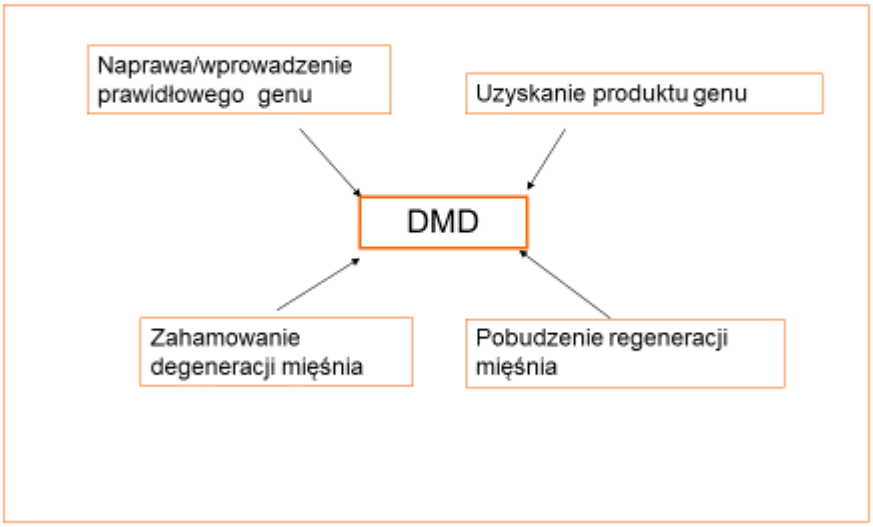
- Kunkel i wsp. 1986: identyfikacja genu dystrofiny (Xp21): największy w genomie ludzkim, 2,2 milionów zasad, 79 eksonów
- Delecje ok. 70%, duplikacje ok. 6%, pozostałe- mutacje punktowe; naruszają tzw. ramkę odczytu
- Powodują brak dystrofiny w mięśniu szkieletowym

- W mięśniach zdrowego 5-latka znajduje się $1,5x10^{15}$ cząsteczek dystrofiny

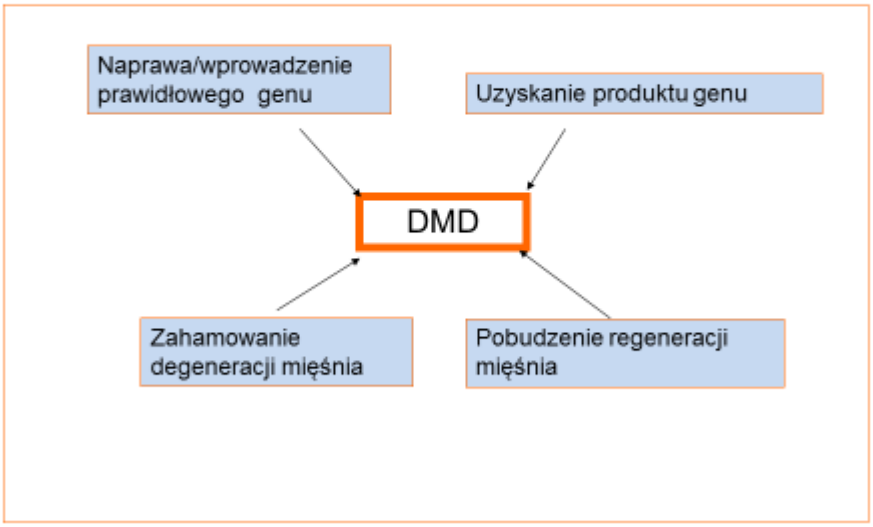
- Masa mięśniowa 5-latka z DMD jest o około połowę mniejsza,
- Aby uzyskać obecność dystrofiny w 30% komórek mięśniowych tego chłopca (BMD), powinno uzyskać się syntezę min. $2x10^{14}$ cząsteczek dystrofiny (*Scheuerbrandt, 2006*)

Nowe terapie

Możliwości terapeutyczne

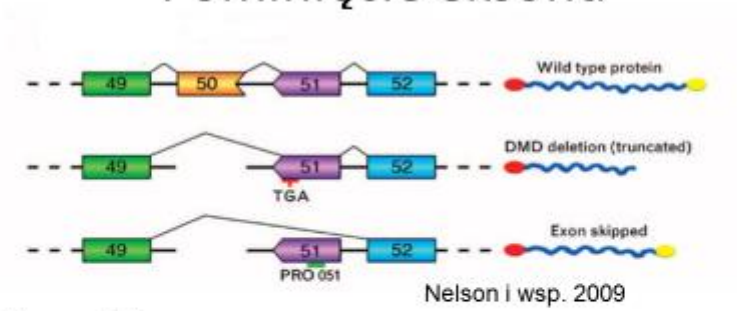


Możliwości terapeutyczne



Nowe terapie

Pominięcie eksonu



Nelson i wsp. 2009

- Ekson 51:
  - dostępne antysensowne oligonukleotydy pozwalające w procesie składania genu (*splicing*) ominąć ekson 51 (PRO051, AVI-4658)
  - 13% pacjentów z DMD – Δ 47–50, Δ 48–50, Δ 49–50, Δ 50, i Δ52)

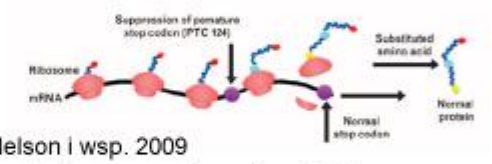
- Pierwsze pozytywne wyniki badań dla dwóch substancji działających przez pomijanie eksonu 51: eteplirsen i drisapersen
- Mniej zaawansowane badania: pomijanie eksonu 45, 53

- Medycyna spersonalizowana

Nowe terapie

Supresja mutacji nonsensownych

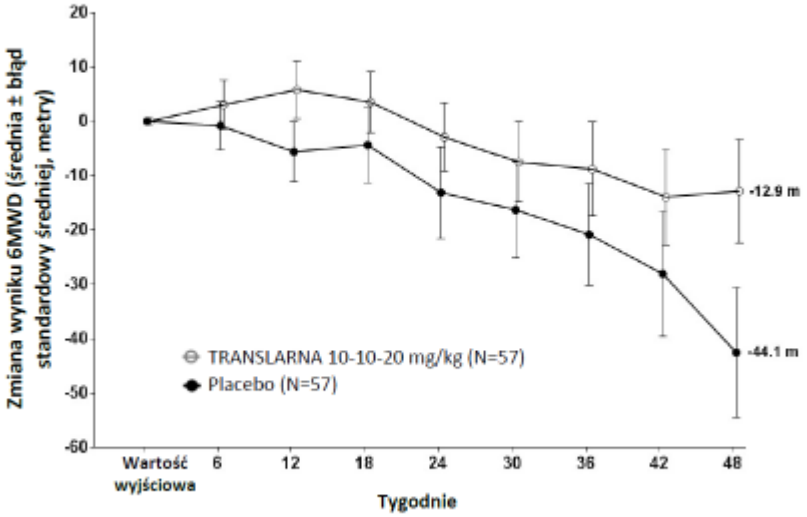
- 15% pacjentów z DMD – mutacje nonsensowne powodujące zakończenie translacji



Nelson i wsp. 2009

- Substancje pozwalające ominąć miejsce nonsensownej mutacji
  - Aminoglikozydy (Sweeney *J Clin Invest 1999*)
  - Ataluren (PTC124 *premature termination codon*)

Rysunek 1. Średnia zmiana wyników sześciominutowego testu chodzenia



Nowe terapie

Ataluren (Translarna)

- Pierwszy zarejestrowany do leczenia DMD
- Aktualna rejestracja (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego):
  - Chłopcy z DMD powodowanym mutacją nonsensowną
  - Powyżej 5 rż
  - Chodzący
- Lek podawany doustnie, dobry profil bezpieczeństwa

Idebenone

- Syntetyczny analog koenzymu Q
- Pierwsze zakończone wynikiem pozytywnym badanie leku innego niż kortykosteroidy o możliwym działaniu objawowym u chłopców z DMD, którzy nie chodzą samodzielnie

Nowe terapie

Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child

N Engl J Med 2004;350:2682-8.

Markus Schuelke, M.D., Kathryn R. Wagner, M.D., Ph.D., Leslie E. Stolz, Ph.D., Christoph Hübner, M.D., Thomas Riebel, M.D., Wolfgang Kömen, M.D., Thomas Braun, M.D., Ph.D., James F. Tobin, Ph.D., and Se-Jin Lee, M.D., Ph.D.





- Miostatyna (*growth differentiation factor 8 GDF-8*) hamuje wzrost mięśnia
- Mutacje genu miostatyny powodują przerost mięśni
- Myszy mdx z mutacją genu miostatyny silniejsze, mniejszy rozrost tkanki łącznej (Wagner i wsp. *Ann Neurol 2002*)
- Badanie z antagonistą miostatyny zarejestrowane na cliniclatrials.gov – w przygotowaniu (BMS)

Inne ważne badania kliniczne m.in..

- Ocena optymalnego sposobu stosowania glikokortykoidów (preparat, dawkowanie, wiek rozpoczęcia i zakończenia terapii)
- Profilaktyka i leczenie kardiomiopatii
- Leczenie osteoporozy
- Leczenie operacyjne skoliozy
- Metody oceny postępu choroby – b. ważne do oceny skuteczności nowoopracowywanych leków

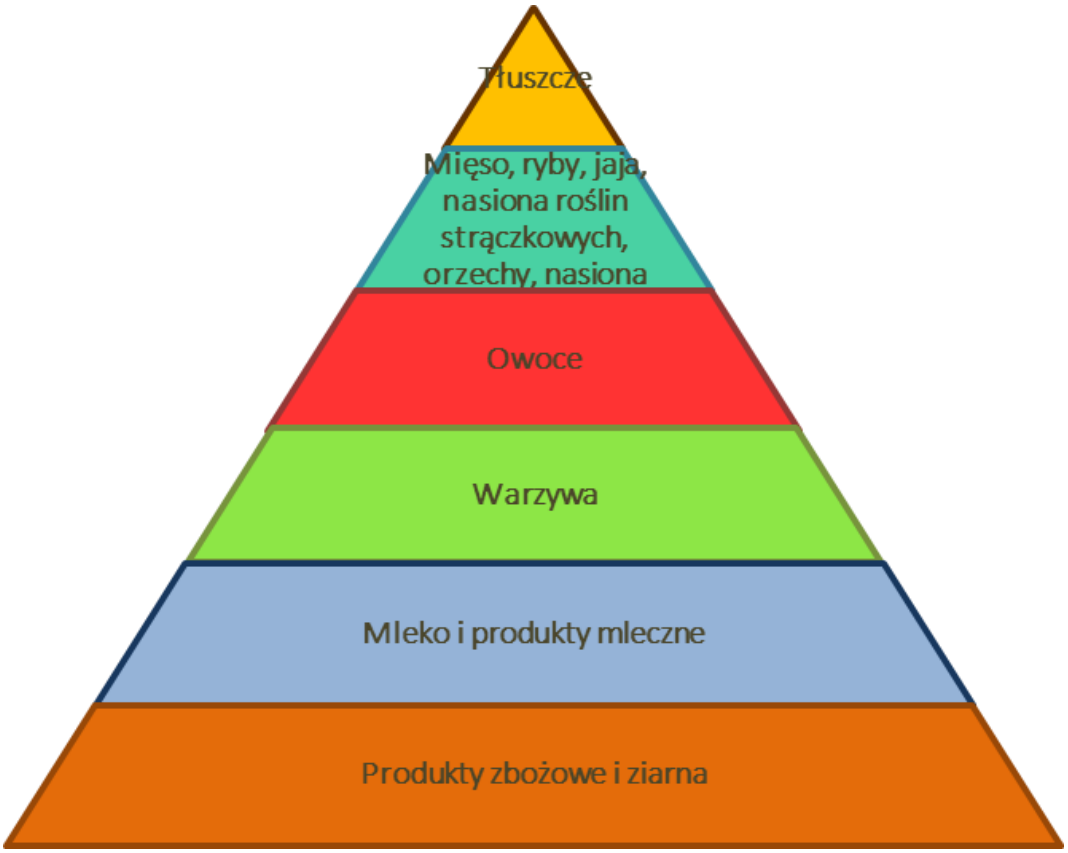
Żywienie

Dieta pacjenta z DMD musi dostarczać wszystkich składników niezbędnych do zachowania funkcji życiowych organizmu. Należy zatem wybierać produkty spożywcze bogate w antyoksydanty, witaminy, minerały, pełnowartościowe białko oraz zdrowe kwasy tłuszczowe.

Warto pamięć, że zapotrzebowanie na kalorie u pacjentów z dystrofią mięśniową jest niższe niż u osób zdrowych oraz, że wraz z postępem choroby mogą pojawiać się problemy zdrowotne, które wymagają wprowadzenia zmian w diecie.

Modyfikacji diety należy dokonywać indywidualnie w zależności od wystąpienia problemów ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, refluks, problemy z połykaniem, zaleganie żołądkowe). Konieczne jest uwzględnienie stanu odżywienia (otyłość, niedożywienie) oraz stosowanej farmakoterapii.

Podstawowe zasady zdrowego żywienia



Żywienie

1. Nie zapominaj o owocach, powinny zastąpić słodycze
   - 2xdziennie spożyj owoc.
2. Spożywaj różnorodne warzywa, im więcej tym lepiej.
   Muszą się znaleźć min. w 3 posiłkach
3. Produkty zbożowe i ziarna
   W tym przynajmniej 1/2 produktów pełnoziarnistych
4. **Wybieraj oleje roślinne**
5. **Wybieraj produkty białkowe o małej zawartości tłuszczu,**
   w tej grupie powinny znaleźć się także nasiona, orzechy
6. **Część mleka można zastępować produktami mlecznymi** (np. jogurty, kefiry, maślanka),serami twarogowymi lub podpuszczkowymi żółtymi.
7.

W miarę możliwości pamiętaj o aktywności fizycznej/rehabilitacji
Nie zapominaj o piciu wody!!!

Należy spożywać 4-5 posiłków dziennie, co 3-4 godziny, co pozwoli na uniknięcie uczucia przepełnienia oraz zapewni optymalne przyswajanie składników odżywczych**.**

Zaleca się spożywanie: śniadania, II śniadania, obiadu, kolacji i jednej lub dwóch małych przekąsek.

Śniadanie- najważniejszy posiłek w ciągu dnia, powinno być spożywane **zaraz po przebudzeniu**, **lekkostrawną kolację** należy spożyć **najlepiej 2-3h przed snem**.

Uczniowie przebywający w szkole **do 6 godzin** powinni zjeść co najmniej **jeden posiłek – II śniadanie lub ciepłe danie**, natomiast przebywający **ponad 6 godzin** powinni w tym czasie spożyć **dwa posiłki.**

Wzorce postępowania

Żywienie

Głównym **źródłem energii** w diecie powinny być **produkty zbożowe**
Pieczywo, płatki, ryż powinny się znaleźć **w min. 4 posiłkach w ciągu dnia**
Dobrze gdy, w dwóch posiłkach znajdują się produkty pełnoziarniste
chleb pełnoziarnisty żytni, graham, płatki owsiane, makarony pełnoziarniste

W każdym posiłku powinny **znaleźć się warzywa lub owoce.**

Nabiał powinien znajdować się w min. 3-4 posiłkach w postaci:
mleka, serów twarogowych, jogurtów naturalnych.

Aby pokryć zapotrzebowanie na wapń dziecko w wieku 4-9 lat (zapotrzebowanie 1000 mg) powinno wypijać około **3 szklanek mleka dziennie**,
dziecko w wieku 10-18 lat, którego zapotrzebowanie na wapń jest większe (1300mg), powinno spożywać około **4 szklanek mleka.**

W jadłospisie powinny się znaleźć **ryby przynajmniej 2-3 razy w tygodniu**
(ryby morskie oprócz kwasów Omega-3, są także źródłem witaminy D)

Zaleca się spożywanie ryb, drobiu (indyk, kurczak) oraz chudego mięsa (królik, cielęcina, polędwica, schab wieprzowy).

Preferowaną formą ich obróbki **jest gotowanie, pieczenie, duszenie.**

Należy **ograniczyć spożycie cukru**, słodyczy, słodkich napojów, dań przetworzonych typu fast-food, zup instant.
A także przetworów mięsnych: mielonek, pasztetów, parówek.

Żywienie

ŚNIADANIE - jego podstawą powinno być **mleko/jogurt/kefir** np. w formie napoju mlecznego/koktajlu lub zupy mlecznej **z dodatkiem kasz, płatków, kakao**. Poleca się podawanie dzieciom pełnowartościowych produktów białkowych tj. **sery, jajka, wędliny, ryby** np w postaci past). Warto dodać **mieszane pieczywo, warzywa oraz owoce**.



II ŚNIADNIE – może się składać z produktów trwałych takich jak **kanapki (pieczywo z dodatkiem sera, wędliny)** oraz **warzyw i owoców**. Spożycie drugiego śniadania w szkole wpływa na dobrostan psychiczny i fizyczny, większe skupienie i koncentracje. Warto także podać dziecku **mleko w kartoniku lub jogurt naturalny do picia.** Drugim śniadaniem mogą być także płatki z jogurtem i owocami.

OBIAD –powinien zawierać pełnowartościowe białko (chude mięso: polędwica wieprzowa, kurczak, indyk**, ryby, jaja, owoce morza**), najlepiej gotowane duszone, pieczone, grillowane; produkty węglowodanowe tj. **ryż, makaron, kasza lub rośliny strączkowe**. Większą część talerza powinny stanowić **warzywa** - w formie sałatki, gotowane al'ente.



PODWIECZOREK- często traktowany jako deser, **najlepiej przygotowywany na bazie mleka**, **jogurtu** np w formie koktajlu owocowego, budyniu, musu. Na podwieczorek można także spożyć owoce lub sałatka owocową.



KOLACJA - powinna być **nieobfita, lekkostrawna** (nie zaleca się potraw smażonych, moc no przyprawionych), najlepiej serwowana w formie **dań gorących**, poleca się także **różne formy sałatek**: warzywne (z dodatkiem mięsa, ryby, sera i np. makaronu, kaszy). Warto podać dziecku ciemne kakao z mlekiem i łyżeczką miodu.



PRZEKĄSKI –"zdrowe". Dobrymi przekąskami są orzechy, owoce świeże i suszone, warzywa, jogurty naturalne, serek ziarnisty, można także upiec ciastka z ziarnami oraz płatkami owsianymi.

PŁYNY-najlepszym wyborem jest WODA. Należy pić więcej wody w upalny dzień . Płyny warto pić wodę regularnie przez cały dzień.



Zalecana dzienna ilość płynów :
5 szklanek (1 litr) dla dzieci w wieku od 5 do 8 lat
7 szklanek (1,5 litra) dla dzieci w wieku 9 do12 lat
8 do 10 szklanek (2 litry) dla 13+ lat

Żywienie

Przykładowy jadłopis

DZIEŃ I

Śniadanie: owsianka- płatki owsiane, kukurydziane, rodzynki, truskawki, kanapki z pieczywa orkiszowego z twarogiem i cienką warstwą dżemu niskosłodzonego ,kawa zbożowa.

II Śniadanie: kanapki z chleba orkiszowego z cienką warstwą masła, szynką z kurczaka, ogórkiem i papryką + jabłko, mleko w kartoniku lub jogurt naturalny do picia

Obiad: zupa brokułowa, pulpeciki cielęce w sosie pieczarkowym na bazie jogurtu, ryż basmati, gotowana marchewka z groszkiem,

Podwieczorek: jabłka pieczone z cynamonem, podane z jogurtem

Kolacja: kasza manna na mleku z owocami leśnymi

(+6-8 szklanek płynów/dziennie)

DZIEŃ II

Śniadanie: Kanapki z chleba orkiszowego z cienką warstwą masła, pastą rybną, papryką, sałatą i ogórkiem , kakao na mleku.

II Śniadanie: Jogurt z platkami kukurydzianymi, płatkami owsianymi, rodzynkami i kiwi.

Obiad: Zupa pomidorowa, pierś z kurczaka ugotowana na parze, gotowane ziemniaki, brokuły posypane uprażonymi nasionami słonecznika z serem i sosem jogurtowo-koperkowym

Podwieczorek: 3 ciastka owsiane, garść winogron, kubeczek jogurtu naturalnego

Kolacja: bułka mieszana z cienką warstwą masła, serem żółtym, polędwicą z indyka, sałatą, pomidorem ,papryką, starta marchew z sokiem cytryny , kakao na mleku

(+6-8 szklanek płynów/dziennie)

Żywienie

DZIEŃ III

Śniadanie: kanapki z pieczywa orkiszowego z jajem ugotowanym na twardo, sałatą, ogórkiem, jogurt z płatkami owsianymi i malinami

II Śniadanie: bułka z ziarnami z serem twarogowym i 2 łyżeczkami miodu, mały kubeczek jogurtu naturalnego, gruszka

Obiad: zupa ogórkowa, filet z łososia pieczony w rękawie piekarniczym posypany nasionami słonecznika i skropiony oliwą z oliwek, gotowane ziemniaki, sałatka Coleslaw (por, kapusta biała, marchew, 2 łyżki jogurtu), szklanka kompotu z jabłek

Podwieczorek: kubek budyniu z malinami

Kolacja: kanapki z pieczywa orkiszowego z cienką warstwą masła, szynka z kurczaka, pomidorami, papryką i sałatą, kakao na mleku

W sytuacjach, w których schorzenia narządu ruchu, doprowadziły do unieruchomienia, należy zwrócić szczególną uwagę, na prewencję zaburzeń, których ryzyko wzrasta wraz z ograniczeniem ruchomości, a więc

otyłości, zaparć, zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

W celu prewencji zaparć zaleca się :

- zwiększenia aktywności fizycznej (rehabilitacja) zwłaszcza w godzinach wieczornych,
- spożywanie śniadań,
- regularne spożywanie małych objętościowo posiłków,
- spożywanie produktów bogatych w błonnik z pełnego przemiału (ryż makaron brązowy, musli, pieczywo razowe),
- w diecie należy zwiększyć ilość zjadanych surowych warzyw jako dodatek na kanapki czy w formie surówek,
- wypijanie ok. 8 szklanek płynów w ciągu dnia,
- unikanie dań przetworzonych z dużą zawartością tłuszczów.

Żywienie



W celu eliminacji zaparć do diety można włączyć poniższe posiłki:

- 1 łyżeczka otrąb, 1 łyżka nasion słonecznika, 2 morele suszone, 2 śliwki suszone ½ kubeczka jogurtu
- ½ szklanki kefiru naturalnego z 1 kiwi (można zmiksować) 1 łyżka otrąb
- sok lub surówka z buraczków

W celu prewencji otyłości zaleca się:

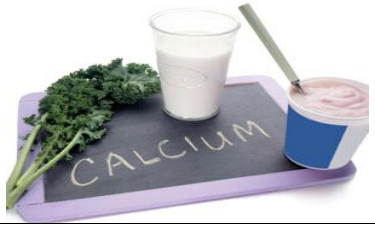
- unikanie słodyczy, słodkich napojów gazowanych, słonych przekąsek, dań typu fast-food
- unikanie podjadania między posiłkami (zaleca się spożywanie 3 głównych posiłków i 2 małych przekąsek, którymi powinny być głównie warzywa, owoce, niskotłuszczowy nabiał, koktajle jogurtowe)

W celu prewencji zmniejszenia gęstości mineralnej kości zaleca się

- odpowiednią podaż wapnia i witaminy D, magnezu, witaminy C, witaminy K, witaminy A
- należy spożywać 3-4 porcje mleka i produktów mlecznych, 5 porcji warzyw (szczególnie zielonych) i owoców.
- warto pamiętać o spędzaniu czasu na słońcu jeśli jest to możliwe.

Żywienie

Źródła składników pokarmowych ważnych dla narządu ruchu

SKŁADNIK	ŹRÓDŁA
KW. TŁUSZCZOWE OMEGA 3 	**Ryby morskie**: sardynka, makrela, łosoś, śledź, tuńczyk **oleje roślinne**: rzepakowy niskoerukowy, sojowy, z orzechów włoskich, z zarodków pszenicy
WITAMINA D 	**Ryby morskie**: śledź wędzony, śledź świeży, węgorz wędzony, łosoś świeży, sardynka, halibut **tran, jaja kurze** mleko spożywcze, sery żółte, masło
WITAMINA K 	Szpinak, sałata zielona, brukselka, herbata zielona, kapusta, kalafior, fasolka, groszek zielony, jaja
WAPŃ produkty mleczne są najlepszym źródłem przyswajalnego wapnia ze względu na obecność laktozy, lizyny 	Mleko, maślanka, jogurt naturalny, twaróg, mozarella, kefir migdały, orzechy brazylijskie, siemię lniane **konserwy rybne**: sardynki, szproty jaja **pełnoziarniste produkty zbożowe, z maki razowej**: makarony, pieczywo **kasze gruboziarniste**: gryczana, jęczmienna, jaglana **rośliny strączkowe**: fasola, soczewica, ciecierzyca, jarmuż
Witamina C 	**Truskawki, pomarańcze, kiwi, porzeczki, maliny, papryka, natka I korzeń pietruszki, mandarynki, szcypiorek, pomidor, ananas**
Magnez 	**Orzechy, nasiona słonecznika, migdały, kakao ciemne, natka pietruszki, rośliny strączkowe, brokuły, jarmuż, rukola**
Witamina A	**Mleko, sery żołte, jaja, łosoś, makrela, żółtko jaja** **Marchew, papryka czerwona, brokuły brzoskiwnie, morele, dynia, śliwki**

Żywienie

Zbyt niska masa ciała

Niedowaga jest stanem zagrażającym zdrowiu i życiu. Osoby niedożywione mają zwiększona podatność na choroby infekcyjne oraz wyższe ryzyko rozwinięcia powikłań związanych z chorobą. Stan ten spowalnia procesy wzrastania oraz rozwoju organizmu. Niedożywienie obniża także jakość życia, wpływa na pogorszenie samopoczucia.

Dieta osoby niedożywionej powinna być bogata w białko, antyoksydanty (**wit. E, C, flawonoidy**) , witaminy i minerały. Powinna być lekkostrawna**.** Zaleca się**: gotowanie, gotowanie na parze, pieczenie, duszenie.**

Należy spożywać wiele niedużych objętościowe posiłków w ciągu dnia (5-8). Warto wprowadzić reżim czasowy, czyli spożywanie posiłków w określonych godzinach np. co 2.5 godziny.

Zaleca się dokładne przeżuwanie każdego kęsa, posiłki powinny być jedzone w spokoju i bez pośpiechu. **Gdy pojawia się uczucie pełności należy przestać jeść i po 10-15 min ponownie wrócić do posiłku.**

W każdym posiłku powinno znaleźć się pełnowartościowe białka
np. pasta rybna, pierś z kurczaka, wędlina wysokogatunkowa,
jogurt naturalny, mleko, ser twarogowy, kefir
oraz węglowodany płatki, makaron, ryż, pieczywo.
Zawsze należy pamiętać o dodatku produktów tłustych takich jak orzechy, olej, masło, śmietanka.

Aby zwiększyć apetyt zaleca się przed posiłkiem spacer lub rehabilitację.
Zaleca się stosowanie ziół świeżych i suszonych. Warto wypijać świeżo wyciśnięte soki warzywne i owocowe, a także koktajle mleczno-owocowe

Między posiłkami warto spożywać produkty spożywcze bogate w składniki odżywcze i kalorie
np. orzechy, nasiona, masło orzechowe, banany, mieszankę studencką.

Jak zwiększyć kaloryczność posiłków?

- Do każdej sałatki, warzyw należy dodawać sosy majonezowo-jogurtowe, oliwę z oliwek, olej lniany .

- **Do musli czy płatków można dodawać mleko w proszku (tylko w przypadku dobrej tolerancji laktozy) ok. 1 łyżki, mielonych orzechów włoskich czy mielonej mieszanki orzechowej.**

- **Do diety należy wprowadzić pełnotłusty nabiał np. mleko 3.2% tłuszczu zamiast 2% tłuszczu, sery twarogowe tłuste zamiast półtłustych, jogurt pełny zamiast odtłuszczonego.**

- **Jako dodatek do obiadu należy wybierać makarony bądź ryż zamiast ziemniaków** mają one większą gęstość kaloryczną. **Dobrym sposobem na zwiększenie kaloryczności jest dodawanie oleju, masła lub śmietanki 30% do ryżu, makaronu, kaszy, ziemniaków.**

- Jeśli pojawi się ochota na ziemniaki warto przygotować je z dodatkiem śmietanki lub masła. Można także dodać **oliwę z oliwek zmiksowaną z pietruszką.**

- **Do diety warto wprowadzić tłuste ryby morskie np. łosoś, halibut, makrela, śledź-** poza pełnowartościowym białkiem zawierają one kwasy z grupy Ω3, które korzystnie wpływają na kondycję organizmu.

- Do zup czy sosów poza 1 łyżeczka mleka w proszku zaleca się dodawanie żółtek i śmietanki 30% (2 łyżki to **90 kcal**)

- **Uwaga! w niektórych przypadkach należy włączyć do diety doustne suplementy pokarmowe. Suplementację należy skonsultować z lekarzem lub dietetykiem.**

Produkty gęste energetycznie, które można dodawać do posiłków

Masło/margaryna	1 łyżka	70kcal
Majonez	1 łyżka	100kcal
Olej/oliwa	1 łyżka	90kcal
Masło orzechowe	1 łyżka	90kcal
Banan	**1 średni**	**160kcal**
Mielone orzechy	1 łyżka	95kcal
Ser Mascarpone	1 łyżka	95kcal
Mleko w proszku (pełne)	1 łyżka	50kcal
Śmietanka 30%	3 łyżki	90kcal

Koktajle bogatobiałkowe

Koktajl bananowo-orzechowy Wartość energetyczna: 544kcal Białko: 16g	150g jogurt naturalnego 2% 1 banan Garść orzechów włoskich (40g) 1 łyżeczka mleka w proszku 1 łyżeczka cukru brązowego
Koktajl brzoskwiniowy Wartość energetyczna: 353kcal Białko: 11g	200ml mleka 3,2% 3 połówki brzoskwini z puszki 2 łyżeczki mleka w proszku 2 łyżeczki miodu Cynamon
Koktajl z bananem i kiwi Wartość energetyczna: 460kcal Białko: 16g	200ml maślanki 1 banan 1 kiwi 1 łyżka płatków migdałowych 2 łyżeczki miodu 2 łyżeczki mleka w proszku

Pasty wysokokaloryczne

Pasta z makreli Wartość energetyczna: 670 kcal Białko: 33g	4 łyżki makreli wędzonej 1 jajko 1 żółtko Szczypior Majonez 2 łyżki +jedna bułka kajzerka
Pasta z jajek Wartość energetyczna: 530 kcal Białko: 19 g	2 jajka Masło 1 łyżeczka Majonez 2 łyżeczki Szczypiorek, koperek +jedna bułka kajzerka
Pasta twarogowa z łososiem Wartość energetyczna: 460 kcal Białko: 37 g	4 łyżki pełnotłustego twarogu 4 plastry łososia wędzonego 1 łyżka jogurtu bałkańskiego Koperek, pieprz +jedna bułka kajzerka z masłem

Żywienie podczas sterydoterapii

Żywienie podczas sterydoterpaii ma na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy, hipersterolemii, nadciśnienia tętniczego, nadwagi oraz otyłości. Należy zaznaczyć, że dieta pacjenta przyjmującego leki sterydowe powinna być bogata w składniki odżywcze niezbędne do budowy układu kostnego.

Zaleca się dietę:

- niskim indeksie glikemicznym (IG ≤50),
- o zwiększonej zawartości kwasów omega-3,
- bogatą w potas, a ubogą w sód,
- bogatą w wapń, witaminę D, A, K, magnez,
- bogatą w antyoksydanty.

Indeks glikemiczny (IG) informuje jak szybko dany produkt spożywczy podnosi poziom cukru we krwi. Im wyższy IG żywności, tym większe ryzyko rozwoju cukrzycy i choroby wieńcowej. **Produkty o wysokim IG, których należy unikać to np. słodycze, cukier, napoje gazowane, ciasta, drożdżówki, paluszki, krakersy, frytki, chipsy.**

Poniżej zamieszono IG wybranych produktów spożywczych (pełne tabele indeksu glikemicznego dostępne są na stronie internetowej www.dieta.mp.pl.).

Produkt	Indeks(IG)
bułeczki drożdżowe	92
chrupki kukurydziane	63
Mars ©	65
mufinki	67
orzeszki ziemne	14
precelki	83
żelki	78
sok pomidorowy bez cukru	38
świeży sok z marchwi	43
Coca Cola ©	58
Fanta orange ©	68
groch gotowany	22
soczewica czerwona gotowana	26
soczewica zielona gotowana	30
Spaghetti z mąki pełnowartościowej (razowe)	37
Spaghetti z mąki białej gotowane 20 min	61
ryż biały gotowany	64
ryż brązowy	55
mleko pełne (3% tłuszczu)	27
Jabłka	38
pomarańcze	42

Tabela 1. Indeks glikemiczny wybranych produktów spożywczych .

Żywienie

Kwasy omega-3 są istotne w prewencji chorób układu krążenia.
Te niezbędne składniki diety zawarte są w:

- **rybach morskich tłustych**: makrela, łosoś, śledź, halibut
- **olejach roślinnych**: rzepakowy niskoerukowy, sojowy, z orzechów włoskich, z zarodków pszenicy

Uwaga! w ciągu tygodnia należy:

- spożyć dwie porcje tłustej ryby morskiej **(1 porcja to 100-130g**),
- codzienne dostarczać wraz z dietą kwas alfa-linolenowy znajdujący się np. w oleju rzepakowym, orzechach włoskich, siemieniu lnianym **(1-2 porcje, porcja to 1 łyżka).**

Sterydoterpia może prowadzić do demineralizacji kości i rozwoju osteopenii, osteoporozy.
Zatem podczas leczenia należy wprowadzić do diety produkty bogate w :

- wapń (mleko, naturalny jogurt, kefir, maślankę, sery twarogowe). **Zaleca się 3-4 porcje dziennie! Porcja to np. 1 szklanka mleka/kefiru/jogurtu/maślanki.**
- witaminę D (tłuste ryby morskie, żółtka jaja),
- witaminę A i prowitaminę A (tłuste ryby morskie, żółtko jaja, marchew, papryka czerwona, brokuły, morele, dynia),
- witaminę K (głównie zielone warzywa),
- magnez (kakao ciemne, orzechy, produkty pełnoziarniste, zielone warzywa liściaste).

W celu prewencji nadciśnienia tętniczego zaleca się rezygnację:
z soli kuchennej, kostek rosołowych, przypraw uniwersalnych
oraz poleca się zastąpienie ich:
ziołami (lubczyk, czubryca, które potęgują smak słony) oraz przyprawami.

Żywienie

Uwaga!

Sól znajduje się w wielu produktach spożywczych, szczególnie w produktach przetworzonych np. przetworach mięsnych, konserwach, a nawet w herbatnikach.

Produkty świeże (100 g)	Sól (g)	Produkty przetworzone (100 g)	Sól (g)
Groszek zielony	0,005	Groszek zielony konserwowy, bez zalewy	0,45
Fasola szparagowa	0,015	Fasola cięta konserwowa, bez zalewy	0,64
Pomidor	0,020	Keczup	2,40
Ogórek	0,028	Ogórek kwaszony	1,76
Kapusta biała	0,048	Kapusta kwaszona	0,65
Ser twarogowy półtłusty	0,110	Ser typu „Feta"	2,75
Wieprzowina, szynka surowa	0,120	Szynka wiejska	2,57
Śledź świeży	0,223	Śledź marynowany	2,73
Dorsz świeży, filety bez skóry	0,223	Dorsz wędzony	2,93

Tabela 2. Zawartość soli w wybranych produktach spożywczych.
(źródło: http://www.izz.waw.pl/images/stories/PDF/ulotka%20sol%20druk.pdf)

Należy pamiętać o potasie, którego dobrym źródłem są warzywa (szczególnie pomidory i jego przetwory, papryka czerwona, brokuły, szpinak, rośliny strączkowe) , owoce (szczególnie banany, morele, owoce suszone) . **Zaleca się spożywanie ≥4 porcji warzyw i 3 porcji owoców (porcja to ok 100g).**

Do diety warto włączyć:

kakao ciemne, orzechy włoskie, morele suszone, pestki dyni, kasze (2 razy w tygodniu), ryż brązowy, chude mięso, ryby, drób

Antyoksydanty (związki zapobiegające uszkodzeniu tkanek, komórek ludzkiego ciała przez wolne rodniki) znajdują się głównie w warzywach, owocach, ale także w herbacie oraz w przyprawach np. w kurkumie. Antyoksydantami są również witaminy takie jak A, E, C, o których spożycie należy zadbać wraz z dietą.

Warto pamiętać o spożyciu sałaty, szpinaku, papryki czerwonej, marchwi lub soku marchwiowego, brzoskwiń oraz owoców cytrusowych. Do diety można włączyć także kiwi i natkę pietruszki. Warto spożywać mieszankę orzechów, nasiona słonecznika, siemienia lnianego, sezamu pestki dyni, (1-2 łyżki dziennie).

Żywienie

PODSUMOWANIE

Zatem w diecie pacjentów leczonych sterydami nie może zabraknąć mleka, naturalnych przetworów mlecznych, pomarańczowych, żółtych, czerwonych, zielonych warzyw. Należy także włączyć do menu owoce, orzechy , nasiona, zdrowe oleje roślinne.

Uwaga! Produkty spożywcze, które <u>nie powinny być spożywane</u> podczas sterydoterpaii:

- słodycze (batony, wafelki, czekoladki, ciasta, ciastka, lody itd.)
- słone przekąski (chipsy, precelki, słone paluszki, popcorn),
- dania typu fast food (hamburgery, hot-dogi, kebab),
- napoje gazowane, nektary owocowe,
- jogurty pitne, desery mleczne,
- margaryny twarde w kostkach i produkty zawierające je (np. ciasta z kremem, wafle, czekoladki),
- produkty smażone na głębokim tłuszczu,
- tłuste mięsa np. łopatka, karkówka, boczek,
- przetwory mięsne takie jak: pasztety, parówki, kiełbasy, salami, wędliny z widocznym tłuszczem
- smalec,
- sól, kostki rosołowe, przyprawy uniwersalne.

Standardy opieki (oprac. Dr. A. Potulska – Chromik)

Przebieg naturalny DMD

- Choroba o stereotypowym przebiegu
- Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia 7-12 r. ż.
- Postęp choroby prowadzi do wystąpienia niewydolności oddechowej lub krążeniowo-oddechowej na przełomie 2/3 dekady życia

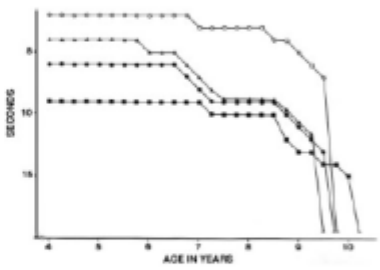
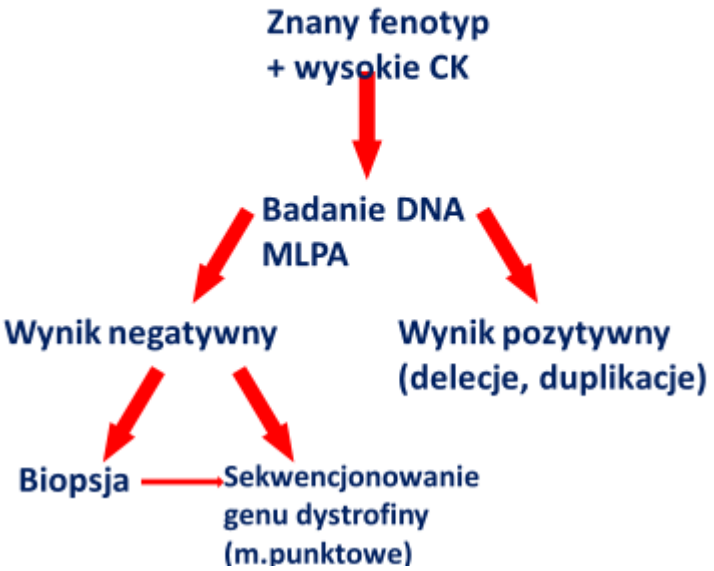


FIGURE 1. Milestones of disease progression in 131 DMD patients. Time (in seconds) to perform four different motor functions, GSGC (filled squares: gait, walk 19 meters; filled circles: climb stairs; filled triangles: Gowers' maneuver, stand from sitting; open circles: chair, stand from chair) shows a progressive increase with age. There is a sudden loss of all functions: ability to perform Gowers' maneuver is lost at 9.5 years and gait is lost at 10.5 years. Modified from Angelini et al.[1]

- Cel leczenia:
  - Poprawa stanu funkcjonalnego (dzieci w 3-6 r. ż)
  - Utrzymanie stanu funkcjonalnego (dzieci od 6 r. ż do końca okresu samodzielnego poruszania się)
  - Minimalizacja powikłań ze strony układu kostno-szkieletowego
  - Zapobieganie/leczenie kardiomiopatii
  - Terapia oddechowa
  - Leczenie objawowe zaburzeń ze strony układu pokarmowego
- Życie rodzinne , szkoła, opieka psychospołeczna, integracja ze środowiskiem

Standardy opieki

Kolejność badań diagnostycznych



CARE-NMD

- Skuteczna opieka:
  - Znajomość naturalnego przebiegu choroby
  - Uwzględniająca aktualny stan wiedzy o sposobach leczenia
  - Leczenie i konsultacje specjalistów dostosowane do aktualnego etapu choroby – tak intensywnie, jak trzeba, ale nie bardziej (np. częstotliwość kontroli kardiologicznej)
  - Edukacja rodziny, opiekunów, pracowników ochrony zdrowia, nauczycieli, społeczeństwa

http://pl.care-nmd.eu/
http://pl.care-nmd.eu/international/training-resources/

Standardy opieki

Terapia DMD kortykosteroidami

- Obawy:
  - Leczenie przewlekłe (lata)
  - Działania niepożądane: znane i medycznie oczekiwane
  - Korzyść a powikłania
  - Obawy„straszne paskudztwo” „boję się takich leków”, „pediatra powiedział, żeby go nie truć”

Kortykosteroidy w DMD

- Przed rozpoczęciem leczenia sterydami do rozważenia szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej
- Jednoznaczna informacja dla rodziców, opiekunów o tym, że leczenia nie wolno gwałtownie przerywać i o konieczności informowania lekarzy o wszystkich przyjmowanych przez dziecko lekach

Standardy opieki

Kortykosteroidy w DMD

- Pierwsze próby sterydoterapii w DMD: Drachman 1974
- Badania randomizowane oraz porównania z grupą historyczną
- Różne proponowane dawki, zakres od 0,3-2 mg kg mc prednizonu, lub 0,9 mg/kg mc deflazocortu
- Okres obserwacji od 3 miesięcy do 3,8 lat
- Różne metody oceny efektu: skala MRC, dynamometria, skale funkcjonalne, pomiar FVC, pomiar frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym

Kortykosteroidy w DMD

- Udowodniona skuteczność:
  - Wydłużają czas samodzielnego chodzenia
  - Poprawa funkcjonalna i w ocenie mano-, dynamometrycznej
  - Poprawa FVC
  - Rzadziej niż w grupach historycznych konieczność leczenia operacyjnego skoliozy
  - Redukcja ryzyka rozwoju kardiomiopatii

Standardy opieki

Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy.
Cochrane Database Syst Rev. (Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A.)

- Są dowody na skuteczność (poprawa siły i funkcji, obserwacja od 6/12 do 2 lat)
- Działania niepożądane krótkoterminowe częste ale nie poważne
- Odległe działania niepożądane nie do oceny na podstawie obecnie dostępnych źródeł

Kortykosteroidy w DMD

- Zalecenia (Bushby i wsp, *Lancet Neurology 2010*):
  - Najlepszy efekt jeśli leczenie w wieku 4-6 lat, mniejsza skuteczność jeśli początek leczenia w zaawansowanym okresie, tuż przed końcem okresu samodzielnego chodzenia
  - Leczenie kontynuowane nawet po okresie unieruchomienia (ochronny wpływ na rozwój kardiomiopatii, skoliozy, poprawa funkcji oddechowej)
  - Brak dowodów-2010 na skuteczność leczenia rozpoczętego po unieruchomieniu chłopca ?

Standardy opieki

- Dawka prednizonu 0,75 mg/kg mc, dopuszczalne dawki niższe, gł. jeśli dziecko otyłe, możliwe podawanie co 2. dzień, lub 10 dni lek/10 przerwy
- Najmniejsze skuteczne dawki ok. 0,3 mg/kg mc (*AAN 2005). Lepiej podawać dawkę niższą niż zrezygnować z terapii*
- Wskazania do redukcji dawki prednizonu w czasie kuracji:
  - Zaburzenia zachowania
  - Zwiększenie mc o 25% lub trzy przedziały centylowe w porównaniu ze stanem sprzed leczenia
  - Istotne zahamowanie wzrostu
  - Cukrzyca
  - Bardzo częste infekcje
  - Utrzymywanie się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego mimo leczenia osłonowego

Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy (Neurology, Escolar i wsp. 2011)

- Porównanie skuteczności/działań niepożądanych prednizonu w dawce 0,75 mg/kg/dz z dawką 10 mg/kg/weekend
- Skuteczność i tolerancja obu sposobów leczenia po 12 miesiącach obserwacji taka sama

Standardy opieki

- **Rekomendowaną dawką początkową prednizonu jest 0,75 mg/kg/dobę, a deflazacortu 0,9 mg/kg/dobę**, podawaną rano.
- **U pacjentów chodzących dawka jest zwykle zwiększana w miarę, jak dziecko rośnie.** Maksymalna dawka prednizonu to zwykle około 30 mg/dobę, a deflazacortu 36 mg/dobę.
- U nie chodzących nastolatków z mc> 40 kg, **można obniżyć dawkę prednizonu do 0,3 – 0,6 mg/kg/dobę.**
- Decydowanie o utrzymaniu danej dawki sterydów wymaga wzięcia pod uwagę wzrostu, tego jak dobra jest odpowiedź na sterydy oraz obciążenia działaniami ubocznymi.

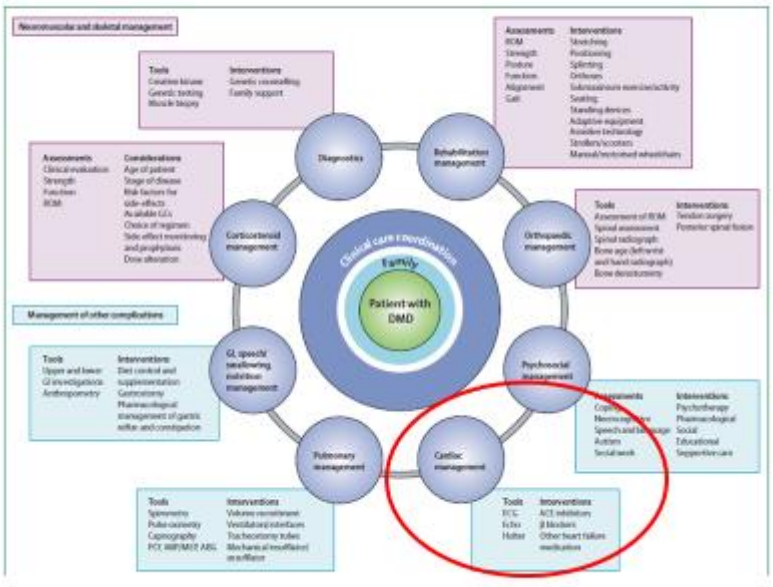
Zmiana dawki kortykosteroidów

- U chłopców na stosunkowo niskiej dawce sterydów (mniejszej niż dawka początkowa na kg masy ciała), którzy zaczęli demonstrować pogorszenie się sprawności, potrzebne jest rozważenie modyfikacji „ratującej sprawność”.
- Nie istnieje konsensus w sprawie optymalnej dawki sterydów dla pacjentów, u których włączono leczenie, kiedy już nie chodzili.

Standardy opieki

Możliwe sposoby dawkowania

Sposób dawkowania	Dawka prednizonu	Dawka deflazokortu	Komentarz	Co robić w razie dz. niepożądanych
Co drugi dzień	0.75-1.25mg/kg co drugi dzień	2mg/kg co drugi dzień	Możliwe, że mniej skuteczny, ale mniej działań niepożądanych, lepiej tolerowany niż podawanie codziennie	Obniżyć dawkę
Dawka weekendowa	5mg/kg w piątek i sobotę	Nie badano	Mniej danych dotyczących skuteczność w porównaniu z dawką codzienną, gł. w odniesieniu do nadwagi i zaburzeń zachowania	Obniżyć dawkę
Przerywany	0.75mg/kg przez 10 dni, następnie 10-20 dni przerwy	0.6mg/kg w dniach 1-20 i przerwa do końca miesiąca	Mniej skuteczny, ale mniej działań niepożądanych. Uważany za najmniej skuteczny, ale najlepiej tolerowany sposób podawania leków. Do rozważenie przed decyzją o całkowitym odstawieniu leków	Obniżyć dawkę



Bushby et al., Lancet Neurology 2010

Standardy opieki

Konieczność monitorowania terapii

- Kontrola ciśnienia tętniczego
- Monitorowanie glikemii
- Ocena tempa wzrostu
- Kontrola okulistyczna – ryzyko zaćmy posterydowej
- Zaburzenia zachowania – możliwa redukcja dawki lub próba zmiany schematu leczenia, np. podawanie w ciągu dnia lub w czasie weekendów

Konieczność monitorowania terapii

- Profilaktyka osteopenii/osteoporozy:
  - Coroczne badanie densytometryczne
  - Podaż wapnia i wit. D w diecie, ew. suplementacja zależna od stężenia Ca i 25-OH- D3
  - Bifosfoniany do leczenia złamań
- Zapobieganie otyłości:
  - Porada dietetyka, kontrola apetytu, zrównoważona dieta
- Objawy ze strony przewodu pokarmowego- możliwość podawania leków „osłonowych”, unikanie NLPZ

Standardy opieki

Leczenie dystrofii typu Duchenne'a

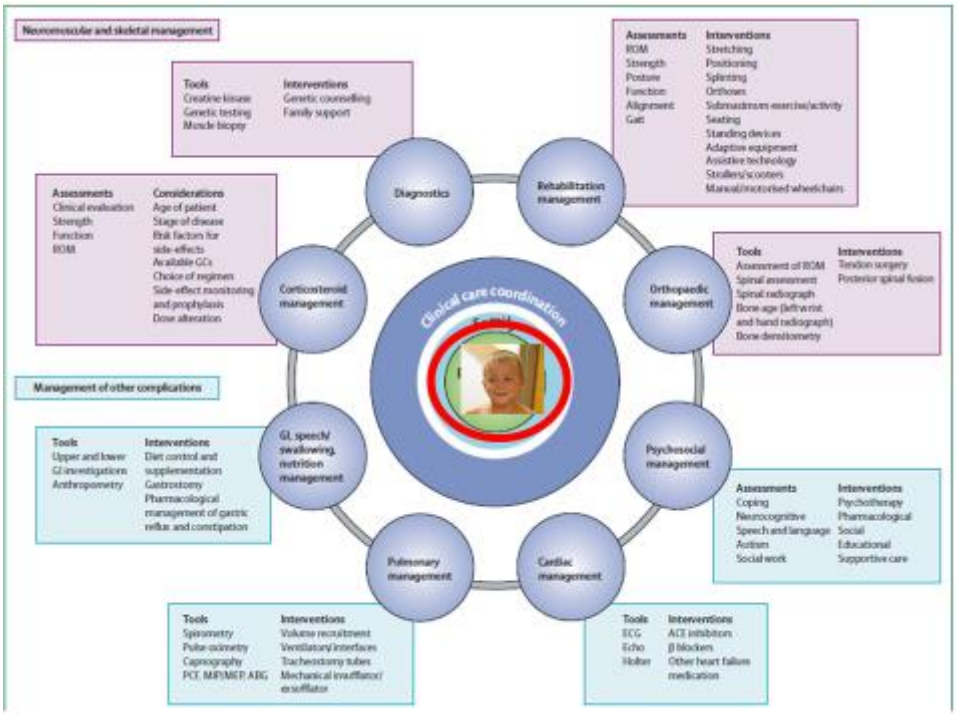
- **kortykosteroidy jako „złoty standard"**
- rehabilitacja/fizjoterapia (zapobieganie przykurczom stawowym, asymetrii ustawienia miednicy)
- ortezy (AFO, KAFO)
- zabiegi wydłużania ścięgien Achillesa/ potrójna artrodeza

- Spirometria okresowo, opieka pulmunologiczna
- Spirometria zawsze przed zabiegiem operacyjnym!
- Wprowadzenie nocnej domowej wentylacji znacznie wydłużyło średnią długość życia; równocześnie kardiomiopatia skraca ten czas o ponad dwa lata (Eagle 2002)
- Na rokowanie wpływa:
  - pierwotna dysfunkcja mięśnia serca
  - stan wydolności oddechowej
  - skrzywienie kręgosłupa oraz zniekształcenie klatki piersiowej
- strategia leczenia DMD: działania mające przedłużyć okres samodzielnego chodzenia pacjenta, gł. służy temu przewlekła sterydoterapia

Standardy opieki

Problemy (m. in.)

- Dostęp do specjalistów (kolejki, limity)
- Koordynacja opieki wielospecjalistycznej
- Adekwatna wiedza specjalistów nt. choroby rzadkiej i szczególnych potrzeb/wymagań pacjentów z DMD (typowe w chorobach rzadkich)
- Organizacja systemu ochrony zdrowia w Polsce, np. refundacja badania genetycznego, uprawnienia do wystawienia zlecenia na zaopatrzenie ortopedyczne, ograniczony dostęp do i sposób prowadzenia rehabilitacji



Rejestr Pacjentów

Rejestr Pacjentów (oprac. Dr. A. Łusakowsja)

Definicja choroby rzadkiej (sierocej) wg Komisji Europejskiej :
choroba, której częstość występowania < 1:2000 populacji (< 50:100 000 populacji)
W USA < 200 000 w kraju



5-8 tys. chorób rzadkich,
w Polsce ok . 3mln. chorych
W Europie ok 30 mln. chorych

Choroby nerwowo-mięśniowe = choroby rzadkie
(DMD, BMD, DM1, DM2 , SMA, LGMD, FSHD....)

Nadciśnienie tętnicze – 30% populacji powyżej 30 rż
Choroba Parkinsona - 150:100 000
Padaczka -100:100 000



Specyfika chorób rzadkich:

- ✓ **80% chorób rzadkich jest genetycznie uwarunkowanych**
- ✓ **Poznanie przyczyny tych chorób wymaga długotrwałych badań:** identyfikacja genu, poznanie produktu genu i jego funkcji w organizmie, poznanie mechanizmów , które prowadzą do objawów choroby

- ✓ **Problemy diagnostyczne**
  a. długi proces ustalenia ostatecznego rozpoznania- opóźnienie z powodu małego doświadczenie lekarzy lub utrudnionego dostępu do badań diagnostycznych
  b. mała liczba pacjentów w danym kraju
  c. trudności z identyfikacją pacjentów

Rejestr Pacjentów

Specyfika chorób rzadkich cd.

- ✓ **Terapia: dla większości chorób brak skutecznego, przyczynowego leczenia**
  - a. choroby rzadkie wymagają specyficznego podejścia terapeutycznego - ingerencja w skomplikowane procesy molekularne, a jednocześnie terapia musi być bezpieczna; „personalizacja terapii" - leczenie ukierunkowane na swoisty defekt genetyczny
  - b. duże nakłady na badania a mała liczba pacjentów - małe zainteresowanie firm biofarmaceutycznych
  - c. Trudności w planowaniu i przeprowadzaniu badań klinicznych (parametry oceniane, biomarkery, rekrutacja, liczba pacjentów)
- ✓ **Aspekt psychologiczny-** poczucie izolacji (w systemie opieki zdrowotnej, w życiu społecznym, problemy edukacyjne, itp.)

Inicjatywy europejskie dotyczące chorób rzadkich

- Orphanet (powstał we Francji w 1997, od 2000 roku wspierany przez Komisję Europejską)
- Eurordis (European Organisation for Rare Disordes,)
- Epirare(European Platform for Rare Disease Registries)
- EuroBioBank network
- W 2008 roku ustanowiono ostatni dzień lutego **Dniem Chorób Rzadkich**
- **2009 –dyrektywa Komisji Europejskiej zalecająca tworzenie Narodowych Planów dla Chorób Rzadkich w każdym kraju członkowskim UE**

Rejestr Pacjentów

REJESTRY Pacjentów

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rejestr pacjentów to:

„ zbiór danych o poszczególnych osobach, zawierający informacje zebrane w systematyczny i kompleksowy sposób, które mają służyć celom naukowym, klinicznym czy działaniom systemowym w ramach opieki nad pacjentem"

.

TREAT-NMD



- **Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases**
  Europejska Sieć Badawcza – Diagnostyka i Leczenie Chorób Nerwowo-Mięśniowych
  projekt finansowany z UE, realizacja 2007-2011 r. ,
  11 państw europejskich – liderzy z Wlk. Brytanii, Francji, Niemiec, (21 partnerów – min. INSREM, AFM)
- **Cel TREAT-NMD**
  Przyspieszenie i koordynacja badań prowadzących do zastosowania skutecznego leczenia chorób nerwowo-mięśniowych

Rejestr Pacjentów

TREAT-NMD Neuromuscular Network

✓ **Globalny rejestr** pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi – w pierwszej kolejności z DMD i SMA .

Ustalenie standardów dotyczących danych:

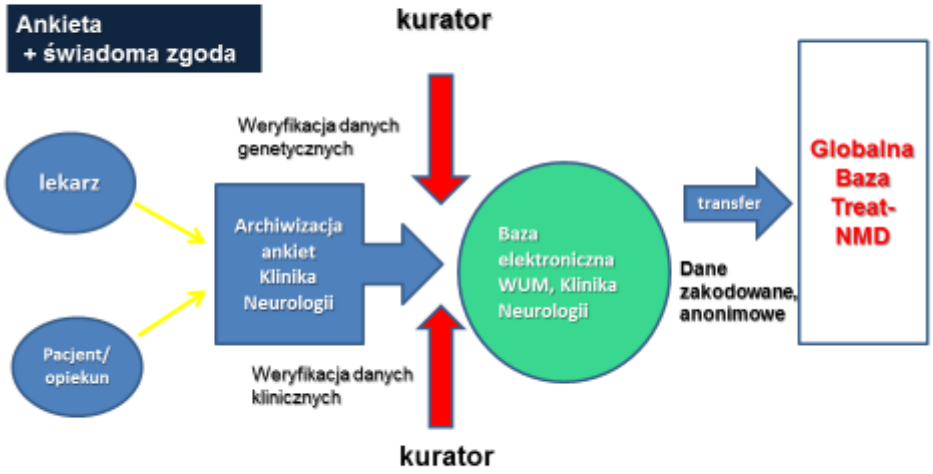
Źródłem danych są anonimowe (zakodowane) dane z narodowych rejestrów.

Dane konieczne : kliniczne i genetyczne – **zweryfikowane !!**
Dane uaktualniane co ok. 12 m-cy

Działania regulowane są przez statut globalnej bazy danych

Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo- Mięśniowymi

TREAT-NMD Neuromuscular Network



Rejestr Pacjentów

Cele Globalnego Rejestru TREAT-NMD Pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi

1. Identyfikacja jak największej liczby pacjentów, których dane są zweryfikowane pod względem klinicznym i genetycznym (pacjenci z DMD/BMD, SMA, DM1 , LGMD , CMD i in.)
2. Umożliwienie pacjentom udziału w badaniach klinicznych m.in. z zastosowaniem nowoczesnych terapii
3. Przyspieszenie badań związanych z leczeniem chorób nerwowo-mięśniowych
4. Ujednolicenie poziomu opieki nad pacjentem w różnych regionach świata
5. Ułatwienie pacjentom dostępu do rzetelnych informacji o chorobach nerwowo-mięśniowych i nowych terapiach
6. Uzyskanie istotnych informacji poszerzających wiedzę na temat rzadkich chorób
7. Bezpośredni dostęp pacjentów do wspólnoty pacjentów z chorobami nerwowo- mięśniowymi

Cele Globalnego Rejestru TREAT-NMD Pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi

1. Identyfikacja jak największej liczby pacjentów, których dane są zweryfikowane pod względem klinicznym i genetycznym (pacjenci z DMD/BMD, SMA,DM1 , LGMD , CMD i in.)

- Współpraca lekarzy, genetyków, opiekunów i środowisk pacjentów (organizacje pacjentów)
- Działania propagujące informacje o rejestrze (konferencje, szkolenia, spotkania, strony internetowe)
- Rola kuratorów w uzyskiwaniu wiarygodnych danych (weryfikacja danych)

Rejestr Pacjentów

Cele Globalnego Rejestru TREAT-NMD Pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi

TREAT-NMD Neuromuscular Network

2. Umożliwienie pacjentom udziału w badaniach klinicznych m. in. z zastosowaniem nowoczesnych terapii

- **Zachęcenie firm farmaceutycznych do prowadzenia badań klinicznych w chorobach nerwowo-mięśniowych** (możliwość oceny liczby pacjentów, do których terapia może być skierowana, pacjenci prawidłowo zdiagnozowani, zapewniona opieka nad pacjentem, możliwość przeprowadzenia tzw. feasibility study –ocena możliwości przeprowadzenia i zaplanowania badania klinicznego) **ogromna oszczędność czasu i…pieniędzy!**

(Około 5/5000 badanych substancji przechodzi do następnej fazy badań!)

- **Sprawna rekrutacja pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania** – szczególnie ważne w dobie „personalizacji terapii" (np. badanie z olesoximem dla pacjentów z SMA , w ciągu 3 miesięcy- 20 pacjentów, badania w DMD z użyciem antysensownych oligonukleotydów – np. z PRO51 oraz badanie z Atalurenem (obecnieTranslarna) u pacjentów z DMD z mutacją nonsensowną

Cele Globalnego Rejestru TREAT-NMD Pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi

TREAT-NMD Neuromuscular Network

4. Poprawa i ujednolicenie poziomu opieki nad pacjentem z chorobą nerwowo-mięśniową w różnych regionach świata

- Opracowanie standardów opieki przez specjalistów w ramach „utworzonej sieci doskonałości" (network of excellent)
- **Projekt Care-NMD** 3 –letni projekt finansowany częściowo z funduszy Unii Europejskiej, którego celem była poprawa jakości opieki nad pacjentami z DMD.
  Partnerzy: Bułgaria, Węgry, Czechy, Polska, Dania, Wk.Brytania, Niemcy (koordynator)

CARE-NMD

(badania ankietowe przeprowadzone wśród pacjentów z Rejestrów Narodowych, konferencje , szkolenia, informacje dla profesjonalistów i środowiska pacjentów)

Rejestr Pacjentów

Cele Globalnego Rejestru TREAT-NMD Pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi

TREAT-NMD Neuromuscular Network

6. Uzyskiwanie istotnych informacji poszerzających wiedzę na temat rzadkich chorób

- Ocena rozpowszechnienie chorób nerwowo-mięśniowych na świecie
- Badania nad korelacjami kliniczno-genetycznymi
- Ocena naturalnego przebiegu choroby

Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

TREAT-NMD Neuromuscular Network

Powstał w ramach realizacji projektu

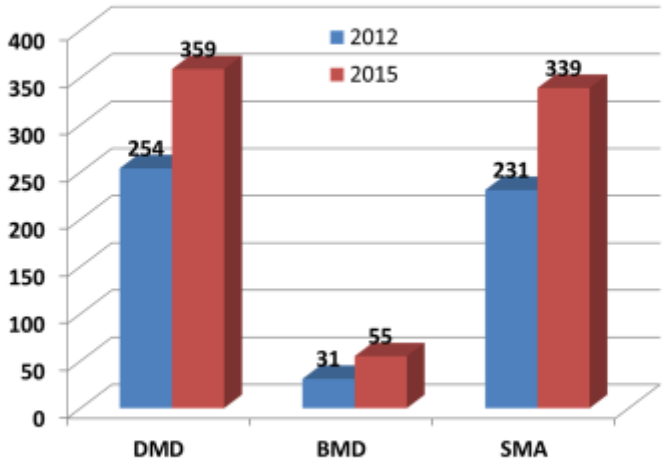
„Kliniczno- genetyczna charakterystyka chorób nerwowo- mięśniowych w celu przyszłego zastosowania leczenia przy pomocy terapii genowej".

(projekt międzynarodowy niewspółfinansowany)

- Projekt otrzymał dofinansowanie z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego do stycznia 2012 roku (nr 641/N-TREAT/09/2010/0).
- Projekt był realizowany w Katedrze i Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przy współudziale Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii oraz Zespołu Nerwowo-Mięśniowego Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN (SMA).
- Rejestr w pierwszej kolejności objął pacjentów z **DMD/BMD, SMA, obecnie również DM1 i DM2 (dystrofia miotoniczna typu 1 i 2)**

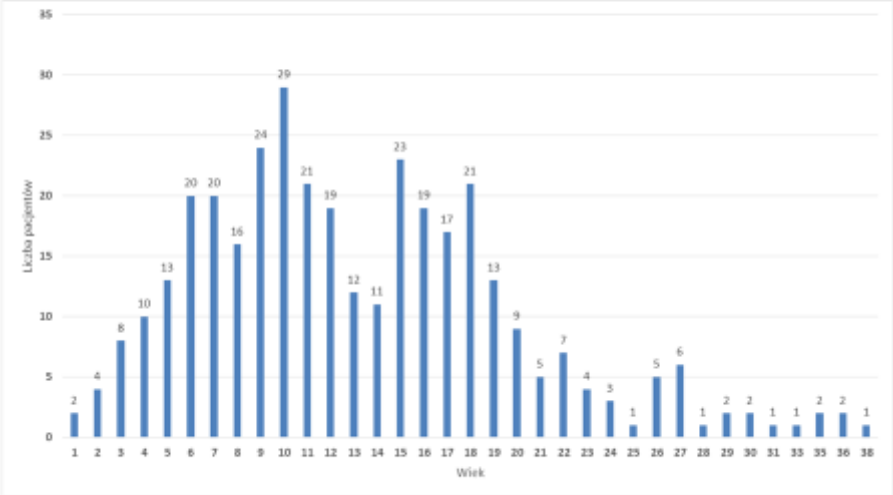
Rejestr Pacjentów

Liczba chorych z DMD, BMD i SMA



Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

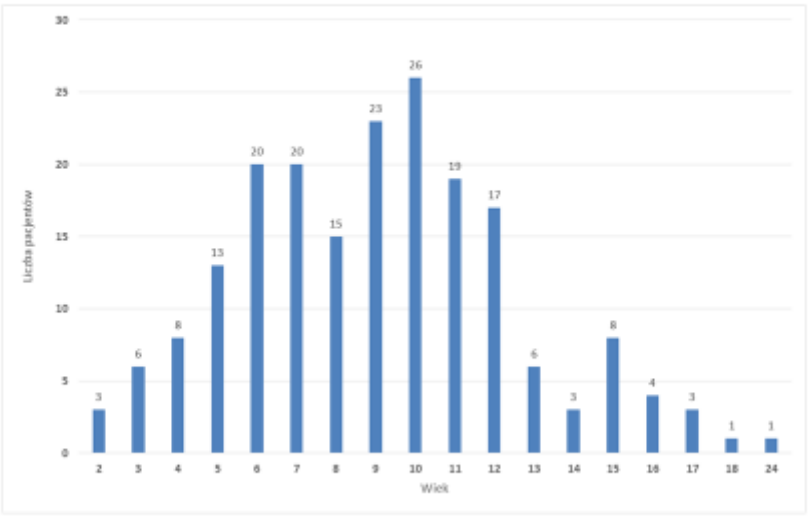
Rozkład wieku pacjentów z DMD w Rejestrze



Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

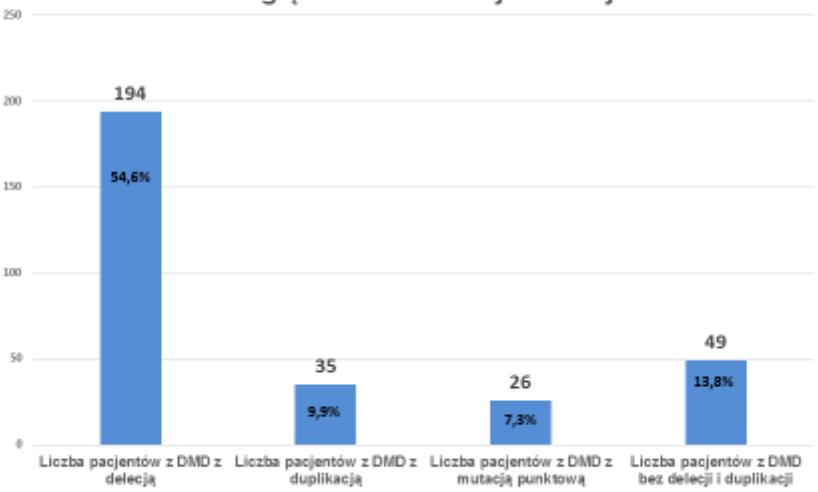
Rejestr Pacjentów

Rozkład liczby pacjentów z DMD aktualnie chodzących, w zależności od wieku



Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

Rozkład liczby pacjentów z DMD z uwzględnieniem rodzaju mutacji



Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

Rejestr Pacjentów

Pacjenci z DMD, którzy aktualnie przyjmują sterydy

Wiek w latach	1-4	5-10	>10
Liczba pacjentów z DMD w tej grupie wiekowej	24	122	208
Przyjmujący sterydy (% w tej grupie wiekowej)	2 (8,3%)	73 (59,8 %)	80 (38,4 %)

Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi

Liczba pacjentów, którzy mieli co najmniej raz badanie echo serca i spirometrię

	Liczba pacjentów (%)
Echo serca	196 (55%)
Spirometria	84 (24 %)

Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi