


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicinesciences.com">www.medicinesciences.com</a>	
--	--	---

## Duchenne muscular dystrophy: Literature review

Diana Bukauskaite<sup>1</sup>, Ugne Grimutiene<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe, rapidly progressing, inherited neuromuscular disease which manifests with muscle weakness leading to increasing disability. DMD is caused by mutations in the DMD gene which encodes a dystrophin protein. The most common mutations are deletions, although more than 7000 different mutations are possible. Boys with DMD have a stereotypical pattern of progression of muscle weakness: it begins with the muscles of the proximal limbs and trunk area, further including the muscles of the upper extremities and finally the distal muscles. Other typical symptoms are bilateral hypertrophy of the calf and other muscles, observed contractures, Gowers symptom, children walking staggered. Next to the clinic, specific laboratory, genetic tests and, in cases than mutation is not found, muscle biopsy and electromyography must be done. In the treatment of DMD patients, corticosteroids are the standard for disease management, but there are medications like ataluren and eteplirsen that have effect on specific mutations. Supportive medications which relieve symptoms may be prescribed to prevent muscle damage, reduce inflammation, improve regeneration and etc. Multidisciplinary patient care is very important as well. Monitoring of organ systems allows early detection and treatment of disease related complications. The aim of the treatment is to prolong patient survival and improve quality of life.

**Aim:** To analyze the scientific literature about etiopathogenesis, diagnostic methods and treatment of Duchenne muscular dystrophy.

**Methods:** literature sources were selected from PubMed and Cochrane Library scientific databases, selecting only reviews from 2015 to 2020 in English, using the key words in the original language: “Duchenne muscular dystrophy”, “muscular dystrophy”, “Duchenne muscular dystrophy diagnostics”, “Duchenne muscular dystrophy treatment”, “dystrophin gene”.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, muscular dystrophy, Duchenne muscular dystrophy diagnostics, Duchenne muscular dystrophy treatment, dystrophin gene.

## Diušeno raumenų distrofija: Literatūros apžvalga

Diana Bukauskaitė<sup>1</sup>, Ugnė Grimutienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Diušeno raumenų distrofija (DRD) yra sunki, greitai progresuojanti, paveldima neuromišnė liga su išreikštu raumenų silpnumu, lemiančiu vis didėjančią negalią. DRD sukėlia DMD geno, kuris lokalizuojasi Xp21 chromosomoje ir koduoja baltymą, vadinamą distrofinu, mutacijos, dažniausiai pasitaiko delecijos, tačiau galimi > 7000 skirtingų mutacijų variantų. Berniukams, sergantiems DRD, būdingas stereotipinis raumenų silpnumo progresavimo modelis: silpnumas prasideda nuo proksimalinių galūnių ir liemens srities raumenų, toliau apimant viršutinės galūnės ir galiausiai distalinius raumenis. Kiti tipiniai simptomai yra abipusė blauzdos ir kitų raumenų hipertrofija, stebimos kontraktūros, Goverso simptomas, vaikai vaikšto pasistiebę. Diagnostikai be klinikinių požymių reikšmingi specifiniai laboratoriniai tyrimai, genetiniai tyrimai, kai nerandama mutacija – reikalinga raumenų biopsija ir elektromiografija. DRD pacientų gydyme kortikosteroidai yra standartas ligos valdymui. Vaistas atalurenas, skirtas pacientams, kuriems yra stabdančioji DMD geno mutacija, eteplirsenas tiems, kuriems patvirtinta mutacija, susijusi su 51 egzono praleidimu DMD gene. Gali būti skiriami ir palaikomieji medikamentai raumenų pažaidos prevencijai, uždegimo mažinimui, geresnei regeneracijai ir kt., kurie palengvina simptomus. Be visų skiriamų vaistų, taip pat labai svarbi ir daugiadalykė pacientų priežiūra, įvairių organų sistemų stebėjimas leidžia anksti nustatyti su liga susijusias komplikacijas bei jas gydyti, siekiama prailginti pacientų išgyvenamumą ir pagerinti gyvenimo kokybę.

**Tikslas:** Diušeno raumenų distrofijos etiopatogenezės, diagnostikos ir gydymo literatūros šaltinių analizė.

**Metodika:** Literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ ir „Cochrane Library“ mokslinėmis duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas nuo 2015 iki 2020 metų anglų kalba, naudojant raktažodžius originalo kalba: „Diušeno raumenų distrofija“, „raumenų distrofijos“, „Diušeno raumenų distrofijos diagnostika“, „Diušeno raumenų distrofijos gydymas“, „distrofino genas“.

**Raktažodžiai:** Diušeno raumenų distrofija, raumenų distrofijos, Diušeno raumenų distrofijos diagnostika, Diušeno raumenų distrofijos gydymas, distrofino genas.

1.

### **Įvadas**

Diušeno raumenų distrofija (DRD) yra sunki, greitai progresuojanti, paveldima neuroraumeninė liga su išreikštu raumenų silpnumu, lemiančiu vis didėjančią negalią. Diušeno raumenų distrofija atsiranda dėl distrofino geno mutacijų ir yra pati sunkiausia distrofinopatija, lengvesnė forma – Bekerio raumenų distrofija (1,2). Naujagimiai klinikinių požymių neturi, vaiko diagnozės amžiaus vidurkis dažniausiai yra 4 metai (3). Nors pirmiausia liga sukelia progresuojantį raumenų sutrikimą, kiti organai kaip širdis, smegenys, lygieji raumenys dėl sutrikusios distrofino ekspresijos šiuose organuose taip pat yra paveikiami (4). Liga progresuoja labai greitai, jau pasiekus 10 metų prireikia neįgaliųjų vežimėlio ir, nors numatoma gyvenimo trukmė šiems pacientams pailgėjo gydant kortikosteroidais ir taikant pagalbinę deguonies terapiją, jie vis tiek miršta nuo kvėpavimo ar širdies nepakankamumo (5). Gydant pacientus su DRD svarbu puikus pačios ligos išmanymas, daugiadisciplinė pacientų priežiūra ir gydymas bei komplikacijų prevencija (6,7). Šioje literatūros apžvalgoje aprašoma ligos etiopatogenezę, diagnostikos principai ir gydymo būdai.

### **2. Etiopatogenezę**

Diušeno raumenų distrofiją sukelia DMD geno, kuris lokalizuojasi Xp21 chromosomoje ir koduoja baltymą, vadinamą distrofinu, mutacijos (8). Šio geno mutacijos gali sukelti dvi raumenų distrofijos formas – mutacijos, kurių metu prarandamos baltymo funkcijos, sukelia DRD, o mutacijos, kurių metu tik pasikeičia distrofino kiekis ir/ar dydis, sukelia lengvesnę ligą – Bekerio raumenų distrofiją (9). DMD genas yra vienas iš didžiausių žinomų žmogaus genų, jį sudaro net 79 egzonsai, o itin didelis dydis prisideda prie plataus mutacijų spektro, turinčio > 7000 skirtingų mutacijų ir didelio spontaniškų mutacijų dažnio (9-11). Dažniausiai randamos DMD geno mutacijos yra delecijos, kurios sudaro maždaug 65 – 70% visų mutacijų, duplikacijos sudaro apie 7%, taškinės mutacijos ar mažos delecijos, insercijos nustatomos rečiau (12). Baltymas distrofinas lokalizuojasi griaučių raumenų sarkolemoje ir jungia raumenų skaidulose esantį citoskeleto aktiną su supančia tarpląsteline matrica, taip sukurdamas tinklą su sarkoleminiais glikoproteinas (dar vadinamas su distrofinu susijusiu glikoproteinų kompleksu) (13). Šis ryšys stiprina raumenų struktūrą kontraktijos ir relaksacijos ciklą metu, o

dėl distrofino praradimo, glikoproteinų kompleksa sutrinka, raumenų skaidulos gali būti lengviau mechaniškai pažeidžiamos, destabilizuojamos raumenų membranos, prasideda kalcio antplūdis į sarkoplazmą, proteazių ir priešūždegiminių citokinų aktyvavimas, mitochondrijų disfunkcija, visa ši įvykių kaskada lemia raumenų degeneraciją (14-16). Ligos progresavimui būdinga didėjanti raumenų nekrozė, fibrozė ir normalaus raumens audinio pakeitimas riebaliniu audiniu (17).

### 3. Epidemiologija

Diušeno raumenų distrofija yra labiausiai paplitusi neuromuskulinė liga pasaulyje (18). Bendras DRD paplitimas pasaulyje yra apie 7,1 atvejų 100,000 vyrų ir 2,1 atvejų 100,000 bendros populiacijos gyventojų, tuo tarpu bendras paplitimas tarp gimusiųjų yra apie 19,8 atvejų 100,000 gyvų gimusių vyrų (19). Dėl distrofino geno lokalizacijos X chromosomoje, DRD serga vyrai, tuo tarpu moterys dažniausiai yra besimptomės ligos nešiotojos (20).

### 4. Klinikinės išraiškos

Berniukams, sergantiems Diušeno raumenų distrofija, būdingas stereotipinis raumenų silpnumo progresavimo modelis: silpnumas prasideda nuo proksimalinių galūnių ir liemens

srities raumenų, toliau apimant viršutinės galūnės ir galiausiai distalinius raumenis (10). Klinikinių požymių raiška priklauso nuo vaiko amžiaus ir apibūdinama penkiomis klinikinėmis ligos stadijomis (1,6,21-23).

- 1) Ikiklinikinėje stadijoje būdingi vėluojantys raidos požymiai. Naujagimiai gimsta be jokių tipinių klinikinių požymių, per kelerius metus matoma vėluojanti motorinė raida – pradeda stovėti vėliau, vaikščioti pusė sergančiųjų pradeda tik 18 mėnesių. Taip pat gali vėluoti ir kalbos raida. Retai, tačiau gali būti atsitiktinai aptinkama padidėjusi serumo kreatinkinazė, transaminazės.
- 2) Ankstyvoje vaikščiojimo stadijoje, kuri trunka iki 6 metų, atsiranda klasikinių ligos simptomų. Sergantieji linkę dažniau nugriūti, yra nevikrūs, nestabilūs, jų veidas nukreiptas į žemę, dėl nugaros raumenų silpnumo matoma lordozė, atsikišęs pilvas. Dažnai jaučiamas išreikštas silpnumas įvairiose fizinėse veiklose, tokiose kaip bėgimas, šokinėjimas, lipimas laiptais. Stebimas tipinis Goverso simptomas, kai atsistodami vaikai remiasi rankomis ir jomis siekia ištiesinti sulenktus kelius ir tarsi užlipa rankomis savo šlaunimis, taip pat būdingos blauzdų pseudohipertrofijos

- jos būna didesnės apimties, kietos dėl riebalinio ir jungiamojo audinio susikaupimo, einama pasistiebus. Nuo 3 iki 6 mėnesių stebimas trumpalaikis pagerėjimas, vadinamas „medaus mėnesio“, kuriam praėjus toliau tęsiasi ligos progresavimas.
- 3) Vėlyvoje vaikščiojimo stadijoje, trunkančioje nuo 6 iki 11 metų, progresuoja raumenų silpnumas, vis sunkiau atsikelti iš gulimos padėties, blogėja eisena, raumenys atrofuojasi, daugėja kontraktūrų, kas dar labiau sutrikdo paciento judėjimą.
  - 4) Ankstyvoje nevaikščiojimo stadijoje, tarp 10 ir 15 metų, būdinga tai, kad pacientas jau negali vaikščioti, toliau progresuoja atrofijos, vystosi galūnių deformacijos, kifoskoliozė, prasideda ir rankų funkcijos pablogėjimas. Gali atsirasti kvėpavimo sutrikimai dėl kvėpavimo raumenų silpnumo – spirometrijoje mažėja forsuota gyvybinė plaučių talpa.
  - 5) Vėlyvoje nevaikščiojimo stadijoje, esant daugiau nei 15 metų, prarandama viršutinių galūnių funkcija, stebimos ryškios apatinių galūnių kontraktūros, kvėpavimo silpnumas, progresuoja dilatacinės kardiomiopatijos simptomai. Dėl kvėpavimo sutrikimų aptinkama hiperkarbija ir hipoksemija, prasta

miego ir gyvenimo kokybė. Dauguma pacientų miršta nuo kvėpavimo arba širdies nepakankamumo.

DRD klinikiniai požymiai apima įvairias organų sistemas ir jų išreikštumas priklauso nuo distrofinio baltymo sintezės sutrikimo (4). Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai išsivysto dilatacine kardiomiopatija, dažniausiai aptinkama nuo 10 metų, tačiau didžiajai daliai pacientų iki 6 metų jau atsiranda persistuojanti tachikardija. Šie sutrikimai dažnai būna neįvertinti dėl fizinės veiklos ribotumo (10,24). Sergančiųjų neurologinių simptomų išreikštumas skiriasi: ankstyvoje stadijoje kognityviniai ir kalbos įgūdžiai atsilieka nežymiai nuo sveikų vaikų, vidutinis intelekto koeficientas (IQ) yra 85 (25), tačiau kai kurie vaikai gali turėti ir protinę negalią (26). Tarp sergančiųjų DRD pastebėtas didesnis sergamumas autizmu ir aktyvumo – dėmesio sutrikimu (25). Lygiųjų raumenų degeneracija lemia sumažėjusį virškinimo trakto judrumą, sąstovį skrandyje ir žarnyne (4). Griaučių ir raumenų sistemos pažeidimo požymiai – skoliozė, osteoporozė, padidėjusi lūžių tikimybė, sąnarių kontraktūros klubų, kelių, kulkšnių srityse (27). Svarbu prisiminti, kad šie pacientai turi padidėjusią riziką piktybinei hipertermijai, kuomet bendrinei anestezijai yra naudojami halotanas ir

sukcinių cholinas (4,28). Kalbant apie distrofino geno mutacijos nešiojamas moteris, didžioji jų dalis neturi jokių simptomų arba jie yra nežymūs. Vis dėlto, gali būti nustatyta padidėjusi kreatinkinazės koncentracija, saiki blauzdų hipertrofija, raumenų mėšlungiai, raumenų silpnumas ir kardiomiopatija (29,30).

### 5. Diagnostika

Akivaizdu, kad liga turi ryškius klinikinius požymius ir tipinę eigą, todėl diagnozuojant šią ligą, labai svarbų vaidmenį užima išsami anamnezė ir klinikinis ištyrimas. Nors pirmieji klinikiniai simptomai gali tik sukelti įtarimą, toliau atsirandantys tipiniai požymiai arba teigiama šeiminių anamnezė padeda ankstyvai ligos diagnostikai. Informatyviausi simptomai yra: progresuojantis raumenų silpnumas, abipusė blauzdos ir kitų raumenų hipertrofija, blauzda čiuopiant primena gumą, stebimos kontraktūros, Goverso simptomas, vaikai vaikšto pasistiebę, galva nulenкта žemės link (4,23). Ne mažiau svarbūs ir laboratoriniai testai: stebimas padidėjęs kreatinkinazės kiekis serume bent 10 – 20 kartų (dažnai ir 50 – 200 kartų), aptinkamas net naujagimiams iki simptomams pasireiškiant, taip pat serumo alanintransaminazė ir aspartataminotransferazė, aldolazė ir

laktatdehidrogenazė (4,31). Genetinis tyrimas yra privalomas visiems berniukams kurių klinika primena DRD bei jų šeimos nariams, siekiama nustatyti būdingas DRD mutacijas: deleciją, duplikaciją, taškines mutacijas ir kt. (32). Pirmas žingsnis – kiekybinis genetinis testas, siekiant nustatyti dažniausias mutacijas, delecijas ar duplikacijas, tiriant 79 DMD geno egzonus. Jei mutacija nerandama, atliekamas distrofino geno sekvenavimas smulkesnėms mutacijoms nustatyti (4,33-35). Kai nenustatoma genetinė mutacija, rekomenduojama atlikti elektromiografiją ir raumenų biopsiją. Biopsijos metu, paėmus biopstatą ir atliekant šviesinę mikroskopiją, galima matyti degeneraciją, regeneraciją, izoliuotas nepermatomas hipertrofuotas skaidulas ir kintantį raumenų skaidulų dydį, uždegiminių ląstelių infiltratai matomi perimiziume, endomiziume ir perivaskuliniuose tarpuose, taip pat stebimas degeneravusių skaidulų pakeitimas jungiamuoju audiniu. Imuninis dažymas rodo, kad nėra sarkolemos dažymosi anti – distrofino antikūnais (4,23). Elektromiografijos tyrime būdingi miopatijoms bruožai: trumpos trukmės, mažos amplitudės polifaziniai potencialai ypač proksimaliniuose raumenyse, fibriliacijos, aštrios bangos, iškrovos (36).

## 6. Gydymas

Diušeno raumenų distrofijos gydymas – multidisciplininis, nukreiptas į simptominių ir reabilitacinių ligos valdymą, komplikacijų gydymą, kortikosteroidų terapiją, genetikų konsultacijas, ligos priežastį veikiančius vaistus ir kt. (10). Gydymo tikslas – pailginti išgyvenamumą, kuo ilgiau išlaikyti paciento savarankišką mobilumą bei pagerinti bendrą gyvenimo kokybę (37). Kortikosteroidai – naudingi simptomams mažinti ir yra standartas DRD valdymui (38). 2016 metais Gloss, Moxley ir kt. bendraautorių publikuotame tyrime, gauti rezultatai, kad prednizolonas arba deflazakortas turėtų būti skiriami DRD sergantiems vaikams, nes gerina jų jėgą, motorinę ir kvėpavimo funkcijas, taip pat gali atitolinti kardiomiopatijos išsivystymą, sumažinti skoliozės operacijų poreikį. Tačiau prednizolonas yra susijęs su svorio augimu, hirsutizmu, kušingoidine išvaizda daugiau nei deflazakortas, o šis padidina kataraktos riziką reikšmingiau nei prednizolonas. Pageidaujamos dozės gydymui – 0,75 mg/kg per dieną prednizolono arba 0,9 mg/kg per dieną deflazakorto (39). Apie 10% žmonių, kurie serga Diušeno raumenų distrofija, turi stabdančiąją (angl. nonsense) DMD geno mutaciją, kai stop kodonas į mRNR įterpiamas per anksti ir nutrūksta normalaus

distrofino baltymo gamyba, šiam baltymo sutrumpėjimui užkirsti kelią buvo sukurti stop kodono skaitymo agentai, pvz., atalurenas (translarna) (40). Šis vaistas yra pirmasis patvirtintas, specialiai į ligą sukeliančią priežastį nukreiptas gydymo metodas pacientams, kuriems yra stabdančioji DMD geno mutacija. 2020 metais publikuota metaanalizė dar kartą patvirtino įrodymus, kad 40 mg/kg per dieną atalureno sulėtina stabdančiosios DMD geno mutacijos sukeltos raumenų distrofijos progresavimą per 48 gydymo savaites lyginant su placebo ir šis poveikis geriausiai stebimas pacientams, kurių pradinis 6 minučių ėjimo testas buvo 300 – 400 metrų (41). 2016 metais Amerikos maisto ir vaistų administracija patvirtino vaistą eteplirseną, kuris yra skirtas pacientams, sergantiems DRD, kuriems patvirtinta mutacija DMD gene, susijusi su 51 egzono praleidimu (42). 2018 metais publikuotame tyrime, gauti rezultatai, kad pacientams gydytiems 30 arba 50 mg/kg kartą per savaitę intraveninėmis eteplirseno dozėmis, atlikus rankos raumenų biopsiją, distrofino kiekis padidėjo 11,6 kartus, o jo aktyvumas – 2,4 kartus palyginus su kontrolinės grupės pacientais, taip pat 100% gydytų pacientų, atlikus PGR tyrimą, gautas lauktas rezultatas – praleidžiamas 51 egzonas, kad būtų atkurtas

normalus skaitymo rėmelis distrofino baltymui susidaryti (43). Taip pat gydymui gali būti naudojami utrofino modulatoriai, tai yra grupė medikamentų, kurie nėra nukreipti specifiskai į genetines mutacijas, bet jų tikslas yra pakeisti distrofina, kuris gali padėti visiems pacientams sergantiems DRD, užkertant kelią raumenų pažeidimui (40). Šios grupės vaistas, ezutromidas vis dar tiriamas (44). Akivaizdu, kad ligą modifikuojantys vaistai turi būti pagrindinis gydymo tikslas, tačiau gali būti skiriami ir palaikomieji medikamentai, kurie palengvina simptomus. Daugelis šių vaistų yra nukreipti į pagrindinius patologinius pokyčius, susijusius su DRD, pvz., raumenų pažeidimo prevencijai gali būti naudojami L citrulinas, kreatinas su ar be glutaminu, heparinas, uždegimo raumenyse mažinimui – idebenonas, vamorolonas, spartinanti raumenų regeneracijai – miostatino inhibitoriai, pagerinti raumenų kraujotakai – PDE-5 inhibitoriai, stabdyti raumenų nekrozei – Fg-3019 (40). Be visų skiriamų medikamentų, taip pat labai svarbi ir daugiadalykė pacientų priežiūra, o kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių, skeleto ir raumenų bei kitų sistemų stebėjimas leidžia numatyti ir anksti nustatyti su liga susijusias komplikacijas bei jas gydyti (10). Kvėpavimo

sistemos priežiūra susideda iš reguliaraus kvėpavimo funkcijos vertinimo, paciento mokymo, kaip atlikti efektyvų kvėpavimo takų valymą rankiniais ar mechaniniais metodais, taip pat greitą ūmių kvėpavimo infekcijų diagnostiką ir gydymą antibiotikais, krūtinės fizioterapija ir kitomis priemonėmis (10,45). Naktinė neinvazinė pertraukiama teigiamo slėgio ventiliacija yra saugus ir efektyvus būdas užtikrinti pacientų, sergančių DRD, kvėpavimą, kai atsiranda hiperventiliacijos ar hiperkapnijos požymiai. Kai toliau progresuoja kvėpavimo nepakankamumas, pacientams naudojama nuolatinė dirbtinė plaučių ventiliacija (46). Širdies ir kraujagyslių sistemos priežiūrai svarbu vertinti pacientą dėl dilatacinės kardiomiopatijos, aritmijų ir širdies nepakankamumo bei laiku pradėti šių komplikacijų gydymą (47). Raumenų – skeleto sistemos priežiūrai dar ankstyvoje ligos stadijoje reikia atlikti pasyvius ir aktyvius tempimo pratimus, ypač achilo, klubo lenkėjų sausgyslių, naudoti naktinius įtvarus, kurie padeda išvengti kontraktūrų atsiradimo ar jų progresavimo. Reikia apsvarstyti vitamino D ir kalcio skyrimą sergantiems berniukams, gali reikėti skirti ir bisfosfonatų terapiją (33). Vėlesnėse ligos stadijose, gali reikėti atlikti skoliozės korekcijos chirurgines operacijas,



tolesnių deformacijų prevencijai, skausmo mažinimui, kvėpavimo slopinimo koregavimui (10). Taip pat svarbu mokyti pacientą apie ligą, padėti kovoti su visai šeimai kylančiomis psichologinėmis problemomis ir kt. Subalansuota mityba, fizinė veikla yra svarbūs ligos valdymo veiksniai, pacientams sergantiems DRD, didelio pasipriešinimo jėgos treniruotės nėra rekomenduojamos, tačiau puikiai tinka vidutinio intensyvumo aerobiniai pratimai, pvz., plaukimas. DRD sergantys pacientai taip pat dažnai susiduria su elgesio problemomis, kurias gali sustiprinti kortikosteroidų skyrimas, ypač tada, kai netenkama galimybės judėti nepriklausomai nuo kitų. Šie pacientai dažnai susiduria ir su depresija, kurios gydymui kartais reikia psichologų ar psichiatrų pagalbos (10).

## 7. Išvados

- 1) DRD yra sunki, greitai progresuojanti, paveldima, dažniausia neuroraumeninė liga su išreikštu raumenų silpnumu, lemiančiu vis didėjančią negalią.
- 2) DRD sukelia DMD geno, kuris lokalizuojasi Xp21 chromosomoje ir koduoja baltymą, vadinamą distrofinu, mutacijos.
- 3) Diagnozuojant DRD svarbūs tipiniai klinikiniai požymiai, specifiniai laboratoriniai

ir genetiniai tyrimai, jeigu nerandama mutacija – reikalinga raumenų biopsija ir elektromiografija.

- 4) Kortikosteroidai yra standartas DRD valdymui, tačiau kuriami vaistai, tokie kaip atalurenas ir eteplirsenas, kurie veikia specifines DMD geno mutacijas.
- 5) Be skiriamų vaistų, taip pat labai svarbi ir daugiadalykė pacientų priežiūra, įvairių organų sistemų stebėjimas ir ankstyvas su liga susijusių komplikacijų gydymas.

## 8. Literatūros sąrašas

1. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, Jain M, Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Apr 26;12(1):79.
2. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Jun;62(3):723-42.
3. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, et al. Early

- neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2013 Jun;23(6):451-5.
4. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne Muscular Dystrophy: A Practice Update. *Indian J Pediatr*. 2018 Apr;85(4):276-281.
  5. Wu B, Cloer C, Lu P, Milazi S, Shaban M, Shah SN, et al. Exon skipping restores dystrophin expression, but fails to prevent disease progression in later stage dystrophic dko mice. *Gene Ther*. 2014 Sep;21(9):785-93.
  6. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):77-93.
  7. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):177-89.
  8. Hoffman EP, Brown JR, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987;51(6):919-928.
  9. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 1989;45(4):498-506.
  10. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015 Aug;51(8):759-64.
  11. Mah JK. Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1795-1807.
  12. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* 2006; 34:135-44.
  13. Rando TA. The dystrophin-glycoprotein complex, cellular signaling and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle nerve* 2011;24:1575-1594.
  14. Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug des devel ther* 2017;11:533-545.
  15. Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 Apr 15; 90(8):3710-4.
  16. Gumerson JD, Michele DE. The dystrophin-glycoprotein complex in the prevention of muscle damage. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:210797.
  17. Shin J, Tajrishi MM, Ogura Y, Kumar A. Wasting mechanisms in muscular dystrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2266-2279.
  18. Chung J, Smith AL, Hughes SC, Niizawa G, Abdel-Hamid HZ, Naylor EW, et al. 20-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2016;53(4):570-578.
  19. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifiro G. Global epidemiology of

- Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases* 2020;15(141).
20. Giliberto F, Radic CP, Luce L, Ferreira V, de Brasi C, Szijan I. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci.* 2014;336(1–2):36–41.
21. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: a caveat for therapeutic trials. *Trans Am Neurol Assoc.* 1981;106:195–9.
22. Viswanathan V. Current concepts in dystrophinopathies. *Indian J Pediatr.* 2015;82:172–8.
23. Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. Dystrophinopathies. In: Darras BT, editor. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a clinicians approach.* 2nd ed. London, UK: Elsevier; 2015. p. 551–92.
24. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int. J. Cardiol.* 1990;26:271–7.
25. Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive – compulsive disorder. *J. Child Neurol.* 2008;23:477–81.
26. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:497–501.
27. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007;68:1607–13.
28. Birnkrant DJ. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Pediatrics* 2009;123 (Suppl. 4): S242–4.
29. Viggiano E, Ergoli M, Picillo E, Politano L. Determining the role of skewed X-chromosome inactivation in developing muscle symptoms in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet.* 2016;135:685–98.
30. Bogue L, Peay H, Martin A, Lucas A, Ramchandren S. Knowledge of carrier status and barriers to testing among mothers of sons with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:860–4.
31. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bortolini ER, Pavanello Rde C, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci.* 1991 Apr;102(2):190-6.
32. Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Baena M, Verdura E, Nascimento A, et al. DMD Mutations in 576 Dystrophinopathy Families: A Step Forward in Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One.* 2015 Aug 18;10(8):e0135189.

33. Laing NG, Davis MR, Bayley K, Fletcher S, Wilton SD. Molecular diagnosis of duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies. *Clin Biochem Rev.* 2011 Aug;32(3):129-34.
34. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2019 Oct;32(5):722-727.
35. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules.* 2015 Oct 7;20(10):18168-84.
36. Desmedt JE, Borenstein S. Regeneration in Duchenne muscular dystrophy: Electromyographic evidence. *Arch Neurol* 1976;33:642-50.
37. Shieh PB. Emerging strategies in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurotherapeutics* 2018;15:840-848.
38. Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies. *Pharmacotherapy.* 2017 Apr;37(4):492-499.
39. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016;86(5):465-472.
40. Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: new and emerging pharmacotherapies. *Pharmacotherapy* 2017;37(4):492-499.
41. Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, Finkel RS, et al. Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res.* 2020 Oct;9(14):973-984.
42. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy. 2016 September 19. [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm521263.htm>.
43. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, Donoghue C, Lewis S, Chen L, et al. Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology.* 2018 Jun 12;90(24):e2146-e2154.
44. Guiraud S, Roblin D, Kay DE. The potential of utrophin modulator for the treatment of duchenne muscular dystrophy. *Expert opinion on orphan drugs* 2018;6(3):179-197.
45. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, Back JR, Benditt JO, Eagle M, et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:739–48.
46. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *European respiratory journal* 2006;28:549–555.
47. McNally EM, Wyatt EJ. Mutation – based therapy for duchenne muscular dystrophy: antisense treatment arrives in the clinic. *Circulation* 2017;236:979-981.