

# Léčba Duchennovy svalové dystrofie

Lenka Juříková, Pavlína Danhofer, Štefánia Aulická

Klinika dětské neurologie FN Brno a LF MU

*Duchennova svalová dystrofie je jedním z nejčastějších a nejzávažnějších svalových onemocnění dětského věku. Je způsobeno mutací v genu pro dystrofin a postihuje téměř výlučně chlapce. První nespecifické známky onemocnění mohou být pozorovány již v prvních měsících života, typické příznaky, zahrnující zejména potíže s chůzí se objevují kolem třetího roku života. Později se objevují i dechové a respirační potíže, které bývají obvykle v druhé až třetí dekádě života, příčinou úmrtí. Onemocnění je i nadále kauzálně nevléčitelné, existují ale léky, které ovlivňují průběh tohoto onemocnění. Ty společně s kvalitně vedenou multioborou péčí výrazně prodloužily život a zlepšily jeho kvalitu u těchto pacientů.*

**Klíčová slova:** Duchennova svalová dystrofie, dystrofin, kreatinkináza, ataluren, exon skipping, kortikoidy, multidisciplinární péče

## Treatment of Duchenne muscular dystrophy

*Duchenne muscular dystrophy is one of the most frequent and most severe muscular dystrophies in childhood. It is caused by mutations in dystrophin gene and affects almost only boys. First symptoms of DMD can be seen in first months, typical signs included walking difficulties occurred at the age of three. Cardiomyopathy and respiratory failure most often occur in the second or third decade and can cause death. Although DMD is still untreatable disease, new drugs in clinical practice as well as in clinical trials together with better multidisciplinary care can prolong patients life and improve its quality.*

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, creatin kinase, ataluren, exon skipping, corticosteroids, multidisciplinary care

Neurologia 2020; 15 (1): 31-32

## Úvod

Duchennova svalová dystrofie (DMD) představuje jedno z nejzávažnějších dědičných svalových onemocnění. Se svou incidencí 1: 5000 narozených chlapců je také jedním z nejčastějších neuromuskulárních onemocnění<sup>(1)</sup>. Je způsobena mutací v genu pro dystrofin, která vede k progresivní svalové degeneraci a svalové slabosti. Tento gen je největším genem lidského genomu a nachází se na chromozomu X. To vysvětluje, proč jsou tímto onemocněním postiženi téměř výlučně muži. Nejčastěji nacházíme delece jednoho nebo více exonů (60% mutací), 20% tvoří bodové mutace (z nichž jsou nejčastější non-sense bodové mutace), u cca 10% pacientů nalezneme duplikaci exonů a u 5% prokážeme translokaci či mutace není nalezena<sup>(2)</sup>.

## Klinický obraz a diagnostika

Klinicky rozeznáváme pět základních fází onemocnění. Fází presymptomatickou, časnou chodící, pozdní chodící, časnou nechodící a pozdní nechodící. Je velice důležité pomyslet na toto onemocnění již v první fázi onemocnění, kdy můžeme očekávat i největší efekt eventuální léčby. První známky onemocnění jsou velmi nespecifické, ale existují určité varovné známky v motorickém vývoji, které by nás měly vést k úvaze nad touto diagnózou. Pokud chlapec v prvních třech měsících nedrží hlavičku, do šesti měsíců se neotáčí a zdá se, že má málo energie, v devíti měsících neleze a nesedí, v roce nepřenáší váhu na nožičky, v patnácti měsících neobchází a v osmnácti měsících nechodí, měli bychom mu odebrat krev a zkontrolovat hladinu kreatinkinázy. Ta je u těchto pacientů obvykle více než stonásobně zvýšená. Současně nacházíme v laboratorních odběrech elevaci transamináz (ALT, AST), laktátdehydrogenázy a myoglobinu. Pro

potvrzení diagnózy je v současné době indikováno provedení molekulárně genetického vyšetření. V první řadě metodou MLPA k odhalení delecí a duplikací dystrofinového genu. Při negativitě tohoto vyšetření je doplněno sekvenování dystrofinového genu, které prokáže mj. i bodové mutace a v době možnosti léčby pacientů u nichž je onemocnění způsobeno non-sense bodovou mutací je doplnění tohoto vyšetření nezbytností<sup>(3)</sup>.

Typické známky onemocnění, ke kterým patří potíže s chůzí, časté pády, našlapování na špičky nebo pseudohypertrofie lýtek, se manifestují obvykle kolem třetího roku života. Typickou známkou je i tzv. Gowersův manévra („šplhání“ po svých dolních končetinách v situaci, kdy se mají zvednout ze dřepu či země). Po několikaletém období relativní stabilizace dochází obvykle po 6. roce věku k progresi svalové slabosti, chlapci postupně ztrácejí schopnost samostatné chůze (většinou mezi 8. až 12. rokem věku) a usedají na vozík. Ve druhé dekádě se svalová slabost rozšiřuje i na horní končetiny, šijové a dechové svalstvo, objevují se i první příznaky srdeční abnormality, zejména dilatační kardiomyopatie a srdeční arytmie. V období druhé dekády věku se objevují i příznaky respirační insuficience. Ve třetí dekádě věku je již většinou rozvinuta chabá těžká kvadruparéza s nutností denní ventilační podpory a progreduje kardiální insuficience. Jedinci s DMD se obvykle dožívají 25–30 let věku, příčinou úmrtí bývá srdeční a/nebo dechové selhání<sup>(4)</sup>.

## Terapie

Duchennova svalová dystrofie zůstává i nadále nevléčitelným onemocněním. Existují ale léky, které mohou zásadním způsobem ovlivnit průběh tohoto onemocnění. První léky jsou již schváleny pro použití v klinické praxi (těm se budeme dále

podrobněji věnovat), stejně tak je ale řada nadějných léků v různé fázi klinického testování.

### Kortikoidy

Nejdéle používaným lékem pro ovlivnění průběhu DMD jsou kortikoidy. Prokazatelně zpomalují progresi onemocnění, prodlužují schopnost samostatné chůze průměrně o 2–3 roky, mírní i progresi dechového selhání<sup>(5)</sup>. Zahájení léčby je doporučeno mezi čtvrtým a šestým rokem života, kdy jsou již jasně vyjádřeny známky onemocnění, ale zároveň ještě nedochází k výraznějšímu zhoršování motorických funkcí. V ČR obvykle užíváme prednisolon v dávce 0,75 mg/kg/den, po schválení revizním lékařem pojišťovny lze pacientů předepisovat i novější preparát – deflazacort. Tento lék je prvním kortikoidem schváleným FDA pro léčbu DMD v USA. Ve srovnání s prednisolonom má méně nežádoucích účinků, zejména jsou pozorovány nižší hmotnostní přírůstky<sup>(6)</sup>.

Ve fázi klinického zkoušení jsou i další kortikoidy nového typu s příznivějším profilem nežádoucích účinků. V ČR jsou aktuálně pacienti zařazeni do klinické studie s preparátem Vamorolone, který by měl mít zejména příznivější endokrinologický profil nežádoucích účinků<sup>(9)</sup>. Výsledky klinického testování by měly být známy během příštího roku.

### Exon skipping

Tato metoda se jeví jako velmi nadějná a je předpoklad, že v budoucnu by ji mohlo být léčeno až 80 % pacientů s DMD<sup>(7)</sup>. Jejím principem je skipping, tedy přeskočení, určitých exonů pomocí antisense oligonukleotidů. Tyto krátké sekvence RNA jsou komplementárními doplňky spojovacích sekvencí těch exonů, které chceme odstranit. Můžeme tedy říct, že fungují jako „molekulární záplaty“ maskující exony. Tím dochází ke spojení kompatibilních konců a obnovení čtecího rámce. Vytvoří se tedy dystrofin, který je sice kratší, ale alespoň částečně funkční. Přítomnost tohoto kratšího dystrofinu ve svalu pak mění klinický fenotyp Duchenne na lehčí typ Beckerovy svalové dystrofie<sup>(8)</sup>.

V USA jsou schváleny již dva léky z této skupiny. Jde o eteplirsen určený ke skippingu exonu 51 a v loňském roce schválený golodirsen pro skipping exonu 53. V Evropě na schválení těchto léků zatím bohužel čekáme. Ve fázi klinického testování jsou i léky pro skipping dalších exonů.

### Ataluren

Ataluren je v současné době jediným lékem schváleným pro léčbu DMD v Evropě. Principem je modifikace přepis genetické

informace, kdy umožňuje obnovení čtecího rámce i přes předčasný stop kodon. Podobně jako u exon skippingu tak dochází ke zmírnění fenotypu Duchenne na typ Becker. Lék je určen pro pacienty, u nichž je onemocnění podmíněno nonsense bodovou mutací. Tu nacházíme u cca 13% pacientů<sup>(9)</sup>. Aktuálně je možné léčbu předepsat pacientům starším 2 let s hmotností alespoň 12 kg. Preparát ve formě rozpustného prášku se užívá perorálně 3x denně v celkové dávce 40 mg/kg/den. Zahájení léčby je nyní indikováno pouze u ambulantních pacientů, nicméně je doporučeno v léčbě pokračovat i po ztrátě schopnosti samostatné chůze vzhledem k tomu, že ataluren má prokazatelně pozitivní vliv i na dechové funkce.

V ČR je aktuálně léčeno 14 pacientů, jeden je ve fázi schvalování pojišťovnou. Nejmladším pacientům byly v době schválení léčby 2 roky, nejstarší pacient dostal první dávku léku ve 12 letech. 13 ze 14 pacientů na léčbě je i nadále chodících (včetně nejstaršího, nyní 16letého pacienta), u všech jsme zaznamenali alespoň přechodně zlepšení motorických funkcí. Nebyly popisovány žádné závažné nežádoucí účinky léčby a pacienti i rodiče jsou spokojeni i s formou užívání léku.

### Závěr

Duchennova svalová dystrofie představuje i nadále jedno z nejzávažnějších a bohužel stále nevyléčitelných onemocnění. Novinky v oblasti terapie však dodávají pacientům i jejich rodinám velkou naději. Stejně tak pokroky ve specializované, multioborové péči výrazně prodlužují život pacientů, zvyšují kvalitu jejich života a umožňují jim vést samostatný život mnohem delší dobu, než tomu bylo v minulosti. Významnou roli ve zlepšení kvality péče i života pacientů a jejich rodin hrají i pacientské organizace a nadace, v ČR zejména organizace Parent project a End Duchenne,

*Vyhlášení o bezkonfliktnosti: nemáme potenciální konflikt zájmů.*

### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lenka Juříková  
Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno  
Černopolní 9, 613 00 Brno

e-mail: jurikova.lenka@fnbrno.cz, lenkamrazo@seznam.cz

### Literatura

1. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Neurol India*. 2008 Jul-Sep;56(3):236-247
2. Dent KM, Dunn DM, von Niderhausen AC et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005;134:295-298
3. Juříková L, Bálintová Z, Haberlová J. Duchennova svalová dystrofie. *Neurol praxi* 2019; 20(3): 180-182
4. Mrázová L. Duchennova svalová dystrofie – patogeneze, klinický obraz, diagnostika, aktuální možnosti terapie. *Neurologia* 2016; 11 (1): 13-15
5. Gloss D, Moxley R, Ashwal S et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* Feb 2016, 86 (5) 465-47
6. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2123-2131. Epub 2016 Aug 26
7. Aartsma-Rus A, Bremmer-Bout M, Janson AAM et al. Targeted exon skipping as a potential gene correction therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, Vol.12, Oct 2002, 71-77
8. Bálintová Z, Juříková L, Havlín O. Přehled nových, a ještě novějších léků na Duchennovu svalovou dystrofii a spinální svalovou atrofii. *Čes-slov Pediat* 2019; 74 (3): 141-145
9. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1489-1498