

Τμήμα Υγείας και Κοινωνικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ - Δημόσια Πρόσβαση

Κείμενο προς δημοσίευση

Lancet Neurol. Κείμενο προς δημοσίευση, διαθέσιμο στη βάση δεδομένων της PMC, 27 Μαρτίου 2018

Δημοσιεύτηκε στην τελική του μορφή ως:

Lancet Neurol. 2018 Μάρτιος; 17(3): 251-267. κωδικός αναγνώρισης:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.

Διάγνωση και διαχείριση μυϊκής δυστροφίας Duchenne, μέρος 1ο: διάγνωση, νευρομυϊκή, ενδοκρινολογική, γαστρεντερολογική και διατροφολογική διαχείριση και αποκατάσταση.

Καθηγ. David J Birnkrant, MD,

Τμήμα Παιδιατρικής, Ιατρικό Κέντρο Metro Health, Πανεπιστήμιο Case Western Reserve, Cleveland, OH, ΗΠΑ

Καθηγ. Katharine Bushby, MD,

Ερευνητικό Κέντρο Μυϊκών Δυστροφιών John Walton, Ινστιτούτο Γενετικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο του Newcastle, Newcastle upon Tyne, HB

Carla M Bann, PhD,

RTI International, Research Triangle Park, NC, ΗΠΑ **Καθηγ. Susan D Apkon, MD,**
Τμήμα Ιατρικής Αποκατάστασης, Παιδιατρικό Νοσοκομείο του Seattle, Seattle, WA, USA

Angela Blackwell, MPH,

RTI International, Research Triangle Park, NC, ΗΠΑ **David Brumbaugh, MD,**
Τμήμα Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Colorado, Aurora, CO, USA

Laura E Case, DPT,

Ιατρός στη Μονάδα Φυσιοθεραπείας, Τμήμα Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Duke, Durham, NC, ΗΠΑ

Καθηγ. Paula R Clemens, MD,

Τμήμα Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Pittsburgh, και Νευρολογική Υπηρεσία, Ιατρικό Κέντρο Τμήματος Υποθέσεων Βετεράνων, Pittsburgh, PA, ΗΠΑ

Stasia Hadjiyannakis, MD,

Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Ανατολικού Ontario και Πανεπιστήμιο της Ottawa, Ottawa, ON, Καναδάς

Shree Pandya, DPT,

Ιατρική και Οδοντιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο του Rochester, Rochester, NY, ΗΠΑ

Natalie Street, MS,

Ομάδα Σπάνιων Ασθενειών και Ιατρικών Αποτελεσμάτων, Εθνικό Κέντρο Γενετήσιων και Αναπτυξιακών Διαταραχών, Κέντρα για Έλεγχο και Πρόληψη Ασθενειών, Atlanta, GA, ΗΠΑ

Αποστολή αλληλογραφίας: Prof. David J Birnkrant, Department of Pediatrics, Metro Health Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44109, ΗΠΑ, dbirnkrant@metrohealth.org.

*Τα μέλη αναγράφονται στο τέλος της εργασίας

Jean Tomezsko, PhD,

Ιατρική Συμβουλευτική σε θέματα Διατροφής της Media LLC και Παιδιατρικό Νοσοκομείο της Philadelphia, Philadelphia, PA, ΗΠΑ

Καθηγ. Kathryn R Wagner, MD,

Κέντρο Γενετικών Μυϊκών Διαταραχών, Kennedy Krieger Institute, και Ιατρική Σχολή Johns Hopkins, Baltimore, MD, ΗΠΑ

Leanne M Ward, MD,

Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Ανατολικού Ontario και Πανεπιστήμιο της Ottawa, Ottawa, ON, Καναδάς

David R Weber, MD, και

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Golisano, Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Rochester, Rochester, NY, ΗΠΑ

για την Ομάδα Εργασίας πάνω στα Πρότυπα Φροντίδας DMD***Περίληψη**

Από τη δημοσίευση των προτύπων φροντίδας Μυϊκής Δυστροφίας Duchenne (MDM) το 2010, η διεπιστημονική φροντίδα αυτής της σοβαρής, εξελικτικής νευρομυϊκής πάθησης έχει εξελιχθεί. Σε συνδυασμό με τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών, πραγματοποιήθηκε μια μετάβαση προς περισσότερο προληπτικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές, με ανανεωμένη έμφαση στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Το 2014 δημιουργήθηκε μια διευθύνουσα επιτροπή ειδικών που προέρχεται από ένα ευρύ φάσμα επιστημονικών κλάδων προκειμένου να προβεί στην αναθεώρηση των προτύπων φροντίδας DMD του 2010, αποσκοπώντας στη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών. Τα νέα πρότυπα φροντίδας έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση των αναγκών ασθενών με παρατεταμένη επιβίωση, την παροχή καθοδήγησης στις εξελίξεις που αφορούν σε αξιολογήσεις και παρεμβάσεις, και την εξέταση των συνεπειών των αναδυόμενων γενετικών και μοριακών θεραπειών για την αντιμετώπιση της DMD. Η επιτροπή εντόπισε 11 θέματα τα οποία κρίθηκε ότι έπρεπε να συμπεριληφθούν στην αναθεώρηση, οκτώ από τα οποία προσεγγίζονται και στα αρχικά πρότυπα φροντίδας. Τα τρία νέα θέματα αφορούν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και στη διαχείριση περιστατικών έκτακτης ανάγκης, στη διαχείριση της ενδοκρινικής λειτουργίας και στην παροχή μεταβατικής φροντίδας σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενή. Στο πρώτο από τα τρία μέρη αυτής της αναθεώρησης, παρουσιάζουμε τα πρότυπα φροντίδας σχετικά με τη διάγνωση της DMD και τη διαχείριση όσον αφορά στη νευρομυϊκή λειτουργία, στην αποκατάσταση, στην ενδοκρινική λειτουργία (ανάπτυξη, εφηβική ηλικία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια) και στη γαστρεντερική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένων την διατροφής και της δυσφαγίας).

Εισαγωγή

Η Μυϊκή Δυστροφία Duchenne (DMD) είναι μία θανατηφόρα υπολειπόμενη X φυλοσύνδετη νευρομυϊκή διαταραχή η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης που οδηγούν στην απώλεια ή στην ανεπάρκεια λειτουργικής δυστροφίνης, μιας πρωτεΐνης που συμβάλλει στη δύναμη, στη σταθερότητα και στη λειτουργικότητα των μυϊκών ινών. Ο επιπολασμός της DMD φτάνει τις 15,9 περιπτώσεις ανά 100.000 ζωντανά παιδιά αρσενικού φύλου στις ΗΠΑ και τις 19,5 περιπτώσεις ανά 100.000 ζωντανά παιδιά αρσενικού φύλου στο Ηνωμένο Βασίλειο¹⁻³ Στα άτομα που πάσχουν από DMD επέρχεται σταδιακή μυϊκή βλάβη και εκφυλισμός που οδηγούν σε μυϊκή αδυναμία και επακόλουθη καθυστέρηση κινητικής ανάπτυξης, απώλεια περιπατητικής ικανότητας, αναπνευστική δυσλειτουργία και μυοκαρδιοπάθεια. Παρόλο που η κλινική πορεία των σκελετικών μυών και της καρδιακής συμμετοχής ποικίλλει, ο θάνατος συνήθως επέρχεται ως αποτέλεσμα μειωμένης καρδιακής ή αναπνευστικής λειτουργίας.^{4,5} Αυτό είναι το πρώτο από τα τρία μέρη της αναθεώρησης των προτύπων φροντίδας της DMD που δημοσιεύτηκε το 2010,⁶⁻⁸ με την υποστήριξη των Κέντρων για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) και την συμμετοχή του δικτύου νευρομυϊκών παθήσεων TREAT-

NMD, του Σωματίου Φροντίδας Ατόμων με Νευρομυϊκές Παθήσεις (MDA) και της Ομάδας Γονέων Παιδιών με Νευρομυϊκές Παθήσεις (PPMD).

Η απόφαση αναθεώρησης των προτύπων φροντίδας προέκυψε εξαιτίας διαφόρων σημαντικών εξελίξεων. Πρώτον, με την παροχή διεπιστημονικής φροντίδας, τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με DMD έχουν βελτιωθεί, ενώ η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των σχετικών υποειδικοτήτων εξελίσσεται.⁹⁻¹² Με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής των νοσούντων, πολλές υποειδικότητες στράφηκαν προς περισσότερο προληπτικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές, με στόχο την πρόληψη, την έγκαιρη αναγνώριση και τη θεραπεία προβλέψιμων και δυνητικά τροποποιήσιμων επιπλοκών που οφείλονται στην ασθένεια. Δεύτερον, παράλληλα με την παρατεταμένη επιβίωση δίνεται όλο και μεγαλύτερη έμφαση στην διαχείριση της ποιότητας ζωής και στην ψυχοκοινωνική διαχείριση. Επιπλέον, υπάρχει μια επείγουσα ανάγκη για τον συντονισμό και τη βελτίωση της μετάβασης των ασθενών από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση. Τρίτον, η συγκεκριμένη αναθεώρηση κρίθηκε απαραίτητη εξαιτίας της όλο και μεγαλύτερης εμπειρίας που αποκομίζεται χάρη στις υπάρχουσες θεραπείες και στις προσδοκίες που απορρέουν από τις αναδυόμενες γενετικές και μοριακές θεραπείες για την αντιμετώπιση της DMD.¹³ Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν διαθέσιμες νέες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τις παρενέργειες και τους περιορισμούς των γλυκοκορτικοειδών,^{14,15} ενώ κλινικά σημαντικοί και αξιόπιστοι βιοδείκτες και μετρήσεις αποτελεσμάτων θα πρέπει να προσδιοριστούν προκειμένου να αξιολογηθούν οι αναδυόμενες θεραπείες.

Στο 1ο μέρος της παρούσας Μελέτης, καλύπτουμε τα ακόλουθα θέματα: διάγνωση, διαχείριση νευρομυϊκής λειτουργίας, διαχείριση αποκατάστασης, διαχείριση ενδοκρινικής λειτουργίας (όπου συμπεριλαμβάνονται η ανάπτυξη, η εφηβική ηλικία και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια) και διαχείριση γαστρεντερικής λειτουργίας (όπου συμπεριλαμβάνονται η διατροφή και η δυσφαγία). Στο 2ο και 3ο μέρος της Μελέτης περιγράφονται τα πρότυπα φροντίδας που αφορούν άλλα ερευνητικά πεδία, μεταξύ αυτών μία εκτεταμένη ενότητα σχετικά με την ψυχοκοινωνική διαχείριση και νέες ενότητες σχετικά με την πρωτοβάθμια περίθαλψη, τη διαχείριση έκτακτων περιστατικών και την παροχή μεταβατικής φροντίδας σε τη διάρκεια της ζωής του ασθενή. Η Εικόνα 1 παρέχει μια επισκόπηση των αξιολογήσεων και των παρεμβάσεων που αφορά το σύνολο των θεμάτων, οργανωμένη με βάση τα στάδια της ασθένειας.

Μέθοδοι

Το 2014, βασιζόμενη στις κλινικές προοπτικές και την εμπειρία της, η διευθύνουσα επιτροπή της Ομάδας Εργασίας πάνω στα Πρότυπα Φροντίδας DMD (CCWG) εντόπισε 11 θέματα τα οποία κρίθηκε ότι έπρεπε να συμπεριληφθούν στην αναθεώρηση των προτύπων φροντίδας της DMD που δημοσιεύτηκαν το 2010.⁶ Οκτώ από τα θέματα προσεγγίστηκαν και στα αρχικά πρότυπα φροντίδας: (1) διάγνωση, (2) διαχείριση νευρομυϊκής λειτουργίας, (3) διαχείριση αποκατάστασης, (4) διαχείριση γαστρεντερικής λειτουργίας και διατροφής, (5) διαχείριση αναπνευστικής λειτουργίας, (6) διαχείριση καρδιακής λειτουργίας, (7) ορθοπεδική και χειρουργική διαχείριση, και (8) ψυχοκοινωνική διαχείριση. Υπάρχουν τρία νέα θέματα: (9) πρωτοβάθμια περίθαλψη και διαχείριση περιστατικών έκτακτης ανάγκης, (10) διαχείριση της ενδοκρινικής λειτουργίας (όπου συμπεριλαμβάνονται η ανάπτυξη, η εφηβική ηλικία, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και η υγεία των οστών) και (11) μετάβαση της φροντίδας σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενή ανάλογα με την ηλικία.

Όπως συμβαίνει συνήθως στις περιπτώσεις σπάνιων ασθενειών, ελάχιστες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) μεγάλης κλίμακας έχουν ολοκληρωθεί για την περίπτωση της DMD, με την εξαίρεση των μελετών πάνω στα κορτικοστεροειδή.¹⁶ Επομένως, όσον αφορά στα πρότυπα φροντίδας της DMD που δημοσιεύτηκαν το 2010,^{6,7} η σύνταξη των οδηγιών έγινε θέτοντας σε μία ομάδα ειδικών ερωτήσεις σχετικά με την καταλληλότητα και την αναγκαιότητα ορισμένων αξιολογήσεων και παρεμβάσεων, χρησιμοποιώντας κλινικά σενάρια.¹⁷ Αυτή η μέθοδος αποσκοπεί στο να αντικειμενικοποιήσει τις απόψεις των ειδικών και να καταστήσει τις οδηγίες μια πραγματική αντανάκλαση των απόψεων και των πρακτικών τους, βάσει της ερμηνείας

και της εφαρμογής της υπάρχουσας επιστημονικής βιβλιογραφίας. Χρησιμοποιώντας αυτή την προσέγγιση, καταφέραμε να δημιουργήσουμε μια στοιχειώδη εργαλειοθήκη που αφορά στην φροντίδα της DMD. Συστήνονται αποκλειστικά αξιολογήσεις και παρεμβάσεις που έχουν κριθεί τόσο κατάλληλες όσο και απαραίτητες.

Πραγματοποιήθηκε περιεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκειμένου να εντοπιστούν άρθρα σχετικά με τη φροντίδα της DMD ανά πεδίο, ενώ προστέθηκαν λέξεις-κλειδιά για τα νέα θέματα. Πλήρης περιγραφή της στρατηγικής για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, πίνακας των όρων αναζήτησης και περιλήψεις της σχετικής βιβλιογραφίας είναι διαθέσιμες στο παράρτημα. Από τα αποτελέσματα της έρευνας, η διευθύνουσα επιτροπή επέλεξε άρθρα που περιέχουν πληροφορίες οι οποίες ενδεχομένως θα απαιτούσαν την αναθεώρηση των προτύπων φροντίδας του 2010. Στην συνέχεια, τα κλινικά σενάρια αναπτύχθηκαν με βάση το περιεχόμενο αυτών των άρθρων. Για καθένα από τα 11 πεδία φροντίδας συγκεντρώθηκε μια επιτροπή ειδικών. Χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο Καταλληλότητας (RAM) του Ιδρύματος RAND Corporation και του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας (UCLA),^{6,17} οι επιτροπές αποφάνθηκαν σχετικά με το ποιες αξιολογήσεις και παρεμβάσεις ήταν τόσο κατάλληλες όσο και απαραίτητες για τα διάφορα κλινικά σενάρια. Για τη διαδικασία του RAM, οι επιτροπές είχαν στη διάθεσή τους δύο γύρους προκειμένου να διαπιστώσουν την καταλληλότητα, και στην συνέχεια έναν ή δύο γύρους για να διαπιστώσουν την αναγκαιότητα. Για τις επόμενες ενότητες δεν είναι απαραίτητα όλα τα βήματα της δύο σταδίων διαδικασίας αξιολόγησης RAM, είτε λόγω έλλειψης νέας βιβλιογραφίας από την σύνταξη των προτύπων φροντίδας το 2010, είτε εξαιτίας της επίτευξης άμεσης ομόφωνης συμφωνίας ανάμεσα στα μέλη της επιτροπής όσον αφορά στην καταλληλότητα και στην αναγκαιότητα των παρεμβάσεων: διάγνωση, διαχείριση νευρομυϊκής λειτουργίας, διαχείριση αναπνευστικής λειτουργίας, διαχείριση καρδιακής λειτουργίας, ορθοπαιδική και χειρουργική διαχείριση και ψυχοκοινωνική διαχείριση. Επιπρόσθετα, η μέθοδος RAM δεν προορίζονταν για εφαρμογή σε δύο από τις νέες ενότητες: την πρωτοβάθμια περίθαλψη και τη διαχείριση περιστατικών έκτακτης ανάγκης, και την παροχή μεταβατικής φροντίδας σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενή. Οι επιτροπές σχετικά με αυτές τις ενότητες κατέληξαν σε συμφωνία κατά τη διάρκεια των συζητήσεών τους χωρίς πρώτα να αξιολογήσουν τα κλινικά σενάρια.

Διάγνωση

Η επίτευξη έγκαιρης και ακριβούς διάγνωσης της DMD αντιπροσωπεύει μια σημαντική παράμετρο της φροντίδας. Η μέθοδος διάγνωσης της DMD δεν έχει αλλάξει σημαντικά από το 2010 (εικόνα 2).⁶ Η διαγνωστική διαδικασία ξεκινάει τυπικά στην πρώιμη παιδική ηλικία εφόσον παρατηρηθούν σημάδια και συμπτώματα που υποδηλώνουν την παρουσία της, όπως αδυναμία, αδεξιότητα, σημείο Gower, δυσκολία στην ανάβαση σκάλας ή βάρδιση στις μύτες των ποδιών. Η άμεση παραπομπή σε ειδικό νευρομυολόγο με την συμβολή γενετιστή ή συμβούλου γενετικής, μπορεί να βοηθήσει ώστε να αποφευχθεί η καθυστέρηση της διάγνωσης.¹⁸ Σπανιότερα, η διάγνωση γίνεται εξαιτίας καθυστέρησης στην ανάπτυξη¹⁹ ή αυξημένης συγκέντρωσης ενζύμων ορού όπως είναι η αλανινική αμινοτρανσφεράση, η ασπартική αμινοτρανσφεράση, η γαλακτική αφυδρογονάση ή η κινάση της κρεατίνης. Ορισμένες φορές, η αυξημένη συγκέντρωση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, ασπартικής αμινοτρανσφεράσης ή γαλακτικής αφυδρογονάσης οδηγεί λανθασμένα σε διερεύνηση ως ηπατική δυσλειτουργία καθυστερώντας έτσι τη διάγνωση της DMD.

Δεδομένου ότι περίπου στο 70% των ατόμων που πάσχουν από DMD παρατηρείται η έλλειψη ή ο διπλασιασμός ενός ή περισσότερων εξονίων στο γονίδιο της δυστροφίνης, ο έλεγχος έλλειψης και διπλασιασμού των γονιδίων της δυστροφίνης συνήθως αποτελεί την πρώτη επιβεβαιωτική δοκιμή. Ο έλεγχος είναι καλύτερα να γίνεται μέσω της μεθόδου πολλαπλής ενίσχυσης ανιχνευτών εξαρτώμενης από την αντίδραση λιγάσης (MLPA)²⁰ ή μέσω της μεθόδου μικροσυστοιχιών γενωμικού συγκριτικού υβριδισμού,²¹ δεδομένου ότι η χρήση πολλαπλής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) μπορεί να εντοπίσει αποκλειστικά ελλείψεις. Η αναγνώριση των ορίων μιας μετάλλαξης έλλειψης ή διπλασιασμού μέσω MLPA ή μέσω της μεθόδου μικροσυστοιχιών γενωμικού συγκριτικού υβριδισμού θα μπορούσε να δείξει εάν η μετάλλαξη προβλέπεται να διατηρήσει ή να διαταράξει το πλαίσιο ανάγνωσης. Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα του ελέγχου έλλειψης ή διπλασιασμού είναι

αρνητικά, η γενετική αλληλούχιση θα πρέπει να γίνει στην οθόνη για τα υπόλοιπα είδη μεταλλάξεων που αποδίδονται στην DMD (περίπου το 25-30%).²² Οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις (ανερμηνεύσιμες ή παρερμηνεύσιμες), μικρές ελλείψεις και διπλασιασμούς ή ενθέσεις, τα οποία είναι δυνατόν να αναγνωριστούν μέσω της μεθόδου αλληλούχισης DNA νέας γενιάς (NGS).²³⁻²⁵ Τέλος, σε περίπτωση που ο γενετικός έλεγχος δεν επιβεβαιώσει την κλινική διάγνωση της DMD, τότε ένα δείγμα βιοψίας μυός θα πρέπει να εξεταστεί για να διαπιστωθεί η παρουσία της πρωτεΐνης δυστροφίνης μέσω ανοσοϊστοχημικής εξέτασης κρυοτομών ιστού ή μέσω ανοσοαποτύπωσης Western σε εκχύλιση μυϊκών πρωτεϊνών.

Φορείς θηλυκού φύλου

Τα μέλη της οικογένειας ενός ατόμου με DMD θα πρέπει να λάβουν γενετική καθοδήγηση προκειμένου να διαπιστωθεί ποια από αυτά κινδυνεύουν να είναι φορείς. Ο γονιδιακός έλεγχος φορέων συνιστάται σε συγγενείς θηλυκού φύλου ενός αγοριού ή ενός άντρα ο οποίος έχει διαγνωστεί γενετικά με DMD. Σε περίπτωση που ο συγγενής είναι παιδί, θα πρέπει να τηρούνται οι κατευθυντήριες γραμμές δεοντολογίας για τη διεξαγωγή γενετικών εξετάσεων σε παιδιά όπως ορίζονται από την Αμερικανική Ιατρική Ένωση.²⁶ Αφού αναγνωριστούν, οι φορείς θηλυκού φύλου έχουν στη διάθεσή τους πολλές αναπαραγωγικές επιλογές, μεταξύ αυτών τη μέθοδο της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης ή του προγεννητικού γενετικού ελέγχου μέσω λήψης χοριακών λαχνών ή αμνιακού υγρού. Οι φορείς θηλυκού φύλου θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε ιατρική αξιολόγηση και παρακολούθηση, όπως περιγράφεται στην ενότητα σχετικά με τη διαχείριση της καρδιακής λειτουργίας στο 2ο μέρος της παρούσας Μελέτης.

Νεογνικός προσυμπτωματικός έλεγχος

Οι δυνατότητες του νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου για την DMD έγιναν αντιληπτές για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του '70,²⁷ μέσω της μέτρησης της συγκέντρωσης κινάσης της κρεατινίνης από αποξηραμένες κηλίδες αίματος. Πρόσφατα, εμφανίστηκε ένα σύστημα νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου δύο επιπέδων,² στα πλαίσια του οποίου τα δείγματα που παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης κινάσης της κρεατινίνης στην συνέχεια εξετάστηκαν για μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης. Έρευνες στον τομέα του νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου για DMD έχουν πραγματοποιηθεί σε πολλές χώρες, ωστόσο οι περισσότερες από αυτές διακόπηκαν,^{2,28} ενώ η DMD δεν συμπεριλαμβάνεται επί του παρόντος στον Συνιστώμενο Πίνακα Ενιαίου Ανιχνευτικού Ελέγχου, το περιεχόμενο του οποίου περιορίζεται σε διαταραχές που εμφανίζονται στη νεογνική ηλικία για τις οποίες η έγκαιρη θεραπεία παρουσιάζει βελτιωμένα αποτελέσματα. Ωστόσο, η ανανέωση του ενδιαφέροντος όσον αφορά στον νεογνικό προσυμπτωματικό έλεγχο έχει αρχίσει να κλιμακώνεται, ως αποτέλεσμα της υποστήριξης των ενδιαφερόμενων μερών και επειδή οι αναδυόμενες θεραπείες για την DMD ενδέχεται να αποδειχθούν περισσότερο αποτελεσματικές εφόσον αρχίσουν να εφαρμόζονται πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Διαχείριση νευρομυϊκής λειτουργίας

Μετά τη διάγνωση, ο ειδικός νευρολόγος θα λειτουργήσει ως επικεφαλής ιατρός, αναλαμβάνοντας την πλήρη ευθύνη για τη φροντίδα του ατόμου που πάσχει από DMD και επιτελώντας διάφορους ρόλους και αρμοδιότητες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου (πίνακας 1). Ο ειδικός νευρολόγος κατέχει τα κατάλληλα προσόντα προκειμένου να παρέχει καθοδήγηση στους ασθενείς και στις οικογένειές τους μέσω του ολοένα και πιο περίπλοκου και τεχνολογικού διαγνωστικού και θεραπευτικού τοπίου της σύγχρονης φροντίδας της DMD.

Αξιολογήσεις

Η διαχείριση της DMD βασίζεται στην πραγματοποίηση σαφούς και αναπαραγωγίσιμης κλινικής εκτίμησης της νευρομυϊκής λειτουργίας από εκπαιδευμένους ιατρούς. Οι αξιολογήσεις που περιγράφονται στα πρότυπα φροντίδας του 2010 παραμένουν έγκυρες, ενώ οι κλινικές θα πρέπει να χρησιμοποιούν ένα σύνολο εξετάσεων τις οποίες κατέχουν και για τις οποίες κατανοούν τους κλινικούς συσχετισμούς. Τα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας πρέπει να εργάζονται από κοινού προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η συνοχή και να αποφευχθεί η περιττή επανάληψη των εξετάσεων. Οι προτεινόμενες αξιολογήσεις παραθέτονται στο παράρτημα και αναλύονται στην

ενότητα σχετικά με τη διαχείριση αποκατάστασης. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν την αξία των ελάχιστων κλινικά σημαντικών διαφορών, τις δυνατότητες πρόληψης που προσφέρουν οι πρότυπες λειτουργικές αξιολογήσεις και τα εύρη της βέλτιστης ανταπόκρισης, επαληθεύοντας την σημασία διενέργειας πρότυπων λειτουργικών αξιολογήσεων σε όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενή.³²⁻³⁵ Επιπρόσθετα, νέα εργαλεία αξιολόγησης συμβάλλουν στην καθοδήγηση της διαχείρισης μεγαλύτερων σε ηλικία μη περιπατητικών ατόμων, καταδεικνύοντας την σημασία της δια βίου διενέργειας κλινικών εξετάσεων.

Παρεμβάσεις

Η φυσιοθεραπεία, όπως περιγράφεται στην ενότητα σχετικά με τη διαχείριση της αποκατάστασης, καθώς και η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, παραμένουστων στυλοβάτες της θεραπείας της DMD και θα πρέπει να συνεχιστούν και μετά την απώλεια της περιπατητικής ικανότητας. Στην εικόνα 3 περιγράφεται η έναρξη χορήγησης και η χρήση κορτικοειδών.³⁶ Τα οφέλη της μακροχρόνιας θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή έχει αποδειχθεί ότι περιλαμβάνουν την απώλεια περιπατητικής ικανότητας σε μεγαλύτερη ηλικία, τη διατήρηση της λειτουργικότητας των άνω άκρων και της αναπνευστικής λειτουργίας, και την αποφυγή χειρουργικής επέμβασης για σκολίωση.³⁷ Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν τα οφέλη που προκύπτουν από τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε παιδιά μικρότερης ηλικίας, πριν δηλαδή από την εμφάνιση σημαντικής σωματικής εξασθένησης.^{38,39} Μια δοκιμαστική προσέγγιση που βρίσκεται σε εξέλιξη ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02167217) κωδικός ταύτισης NCT02167217) και προβλέπει τη χορήγηση δόσεων μόνο το σαββατοκύριακο σε αγόρια ηλικίας μικρότερης των 30 μηνών θα αποδώσει σύντομα επιπλέον στοιχεία. Παρόλο που τα οφέλη από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι τεκμηριωμένα, εξακολουθεί να υπάρχει αμφιβολία αναφορικά με το ποια γλυκοκορτικοειδή είναι καλύτερα και σε τι δοσολογία.⁴⁰ Αυτού του είδους οι αμφιβολίες αυξάνουν τον κίνδυνο χορήγησης ανεπαρκούς ή υπερβολικής θεραπευτικής αγωγής, κάτι που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα των δοκιμών καινοτόμων θεραπειών. Οι μεγάλης κλίμακας μελέτες φυσικής πορείας και cohort επιβεβαιώνουν την παράταση του περιπατητικού σταδίου κατά μέσο όρο κατά 10,0 χρόνια σε άτομα τα οποία ακολούθησαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή για λιγότερο από 1 χρόνο, κατά 11,2 χρόνια σε άτομα τα οποία ακολούθησαν ημερήσια θεραπεία με πρεδνιζόνη και κατά 13,9 χρόνια σε άτομα τα οποία ακολούθησαν ημερήσια θεραπεία με δεφλαζακόρτη.⁴¹ Σε ορισμένες μελέτες, η χορήγηση πρεδνιζόνης μόνο κατά το Σαββατοκύριακο αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με την ημερήσια χορήγηση.^{41,42} Μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης 3 προχώρησε στην σύγκριση της ημερήσιας χορήγησης 0,9 mg/kg δεφλαζακόρτης, 1,2 mg/kg δεφλαζακόρτης, 0,75 mg/kg πρεδνιζόνης και του εικονικού φαρμάκου. Όλες οι ομάδες που υποβλήθηκαν στη θεραπεία ανέπτυξαν βελτιωμένη σωματική δύναμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η δεφλαζακόρτη συνδέθηκε με μικρότερη αύξηση βάρους σε σχέση με την πρεδνιζόνη.¹⁴ Η σύγκριση δεφλαζακόρτης και της πρεδνιζόνης όσον αφορά στην αναλογία οφέλους - κινδύνου εξετάζεται περαιτέρω σε μια διπλή-τυφλή δοκιμή που βρίσκεται σε εξέλιξη.

Αναδυόμενες Θεραπείες

Τα φάρμακα υπό έρευνα και ανάπτυξη για τη θεραπεία της DMD έχουν αλλάξει δραματικά από τη δημοσίευση των προτύπων φροντίδας το 2010, και ο πλήρης κατάλογος των δοκιμαστικών θεραπειών για την DMD μεταβάλλεται συνεχώς. Ανανεωμένες πληροφορίες υπάρχουν στη διεύθυνση [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) και στη Διεθνή Πλατφόρμα Μητρώου Κλινικών Δοκιμών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO ICTRP). Η DMD είναι μία σπάνια ασθένεια, και ο ολοένα αυξανόμενος αριθμός δοκιμαστικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της αποτελεί μια πρόκληση όσον αφορά στον αριθμό των κλινικών δοκιμών που είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν, δεδομένου ότι ο αριθμός των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια συμμετοχής είναι περιορισμένος. Η ανάγκη αύξησης της συμμετοχής ασθενών αναμένεται να προωθήσει πρωτοβουλίες που θα λειτουργήσουν υποστηρικτικά αναφορικά με τη δυνατότητα άμεσης εφαρμογής των δοκιμών, όπως είναι η δημιουργία μητρώων ασθενών, η αναγνώριση των κλινικά σημαντικών μετρήσεων που προκύπτουν από τα αποτελέσματα και η διεξαγωγή μελετών φυσικής πορείας.

Τον Αύγουστο του 2014 χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή άδεια κυκλοφορίας στην ουσία αταλουρένη για χρήση εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης, στοχεύοντας στο περίπου 11% των αγοριών με DMD που προκαλείται εξαιτίας της παρουσίας ενός κωδικονίου τερματισμού στο γονίδιο της δυστροφίνης.^{43,44} Τον Σεπτέμβριο του 2016 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε τη χρήση της ετεπλιρσένης, η οποία στοχεύει το περίπου 13% των αγοριών που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης που επιδέχεται θεραπεία μέσω παράκαμψης του

εξονίου 51⁴⁵ μέσω μιας διαδικασίας ταχείας έγκρισης. Η αταλουρένη και η ετεπλιρσένη είναι οι πρώτες ουσίες από μία σειρά ειδικών θεραπειών για την αντιμετώπιση των μεταλλάξεων στις οποίες χορηγείται ρυθμιστική έγκριση. Άλλες θεραπείες διαφύλαξης της δυστροφίνης βρίσκονται σε εξέλιξη και ορισμένες από αυτές είναι κοντά ή βρίσκονται ήδη σε διαδικασία ρυθμιστικής αξιολόγησης.¹³ Ο FDA έχει επίσης χορηγήσει πλήρη έγκριση στη δεφλαζακόρτη, καθιστώντας τη το πρώτο γλυκοκορτικοειδές που φέρει ετικέτα που επισημαίνει τη χρήση της στην αντιμετώπιση της DMD.

Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε δοκιμαστικές μελέτες γύρω από την DMD περιλαμβάνουν ουσίες που στοχεύουν στη μυοστατίνη, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά μόρια, συνθέσεις που περιορίζουν την ίνωση, φάρμακα για τη βελτίωση της αγγειοδιαστολής και της μιτοχονδριακής λειτουργίας και φάρμακα για τη ρύθμιση της ουτροφίνης.⁴⁶ Ωστόσο, χωρίς την ύπαρξη ολοκληρωμένων κλινικών μελετών και τη ρυθμιστική τους έγκριση, κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν μπορεί να συνταγογραφηθεί στους ασθενείς με DMD.

Διαχείριση αποκατάστασης

Η DMD χαρακτηρίζεται από γνωστά μοτίβα που περιλαμβάνουν τον προοδευτικό εκφυλισμό και την αδυναμία των μυών, τις ορθοστατικές αντισταθμίσεις, τον κίνδυνο εξελικτικής εμφάνισης σύσπασης και παραμόρφωσης και λειτουργικές απώλειες που οφείλονται στην έλλειψη δυστροφίνης.^{6,7} Η βελτιωμένη διαχείριση της DMD έχει οδηγήσει στην παράταση του περιπατητικού σταδίου⁴⁷, στη μείωση της εμφάνισης σοβαρών συγκάμψεων και παραμορφώσεων, μεταξύ αυτών και της σκολίωσης³⁷ και στην παρατεταμένη λειτουργικότητα και συμμετοχή σε όλους τους τομείς της ζωής^{47,48}. Το προσωπικό αποκατάστασης περιλαμβάνει γιατρούς, φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, λογοθεραπευτές, ορθωτιστές και παρόχους ανθεκτικού ιατρικού εξοπλισμού. Στον πίνακα 2 και στο παράρτημα παρουσιάζεται μία σύνοψη των προτεινόμενων αξιολογήσεων και παρεμβάσεων. Η διαχείριση της αποκατάστασης απαιτεί την κατανόηση της παθολογίας, της παθοκινησιολογίας, της φυσικής πορείας, και της εξέλιξης της DMD. Οι πάροχοι φροντίδας οφείλουν να λάβουν υπόψη τους στόχους και τον τρόπο ζωής κάθε ατόμου προκειμένου να βελτιώσουν δια βίου την ποιότητα της ζωής του ασθενή⁷. Αξιολόγηση και προληπτική διαχείριση θα πρέπει να παρέχονται σε όλους τους τομείς που αναφέρονται στη Διεθνή Ταξινόμηση Λειτουργικότητας, Αναπηρίας και Υγείας (ICF), από τη διάγνωση και μετά, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι συσπάσεις, οι παραμορφώσεις, η απώλεια λειτουργικότητας, οι δερματικές αλλοιώσεις, ο πόνος και η διακύβευση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας.

Αξιολογήσεις

Η αξιολόγηση της διεπιστημονικής προσέγγισης αποκατάστασης περιλαμβάνει μέτρα όπως το παθητικό εύρος κίνησης, η επεκτασιμότητα των μυών, η στάση και η ευθυγράμμιση, η δύναμη, η λειτουργικότητα, η ποιότητα ζωής και η συμμετοχή σε όλες τις φυσιολογικές δραστηριότητες της καθημερινότητας (πίνακας 2: παράρτημα)^{7,32-35,49-59}. Η εξειδικευμένη λειτουργική αξιολόγηση περιλαμβάνει την ανάλυση μοτίβων κίνησης και πρότυπες εκτιμήσεις αναφορικά με την DMD και με άλλες νευρομυϊκές διαταραχές. Η κλίμακα North Star Ambulatory Assessment (NSAA) και οι χρονομετρημένοι έλεγχοι λειτουργικότητας αποτελούν θεμελιώδεις κλινικές αξιολογήσεις της λειτουργικότητας κατά το περιπατητικό στάδιο και θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 6 μήνες^{32-35,50,54-56,61}. Η κλίμακα NSAA και χρονομετρημένοι έλεγχοι λειτουργικότητας παρουσιάζουν υψηλή εγκυρότητα και αξιοπιστία, καθώς και συσχέτιση ανάμεσα στις εξετάσεις που διενεργούνται με την πάροδο του χρόνου, ελάχιστες κλινικά σημαντικές διαφορές καθώς και δυνατότητες πρόβλεψης όσον αφορά σε αλλαγές στις δυνατότητες κίνησης οι οποίες είναι σημαντικές στα πλαίσια της παρακολούθησης της κλινικής προόδου και της αξιολόγησης των νέων και αναδυόμενων θεραπειών^{32-35,55,56,62}. Η αναγνώριση των δοκιμών με τη βέλτιστη ανταπόκριση βελτιώνει τις δυνατότητες πρόβλεψης, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της 6-λεπτης δοκιμασίας βάρδισης, στην οποία η κατανόηση της αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε παράγοντες όπως η ηλικία,

η αρχική απόσταση και η γενετική ενδέχεται να επιτρέψουν τη βελτίωση του σχεδιασμού έρευνας και να αναθεωρήσουν την κλινική φροντίδα.^{35,63-66}

Η πρόβλεψη σχετικά με τις αλλαγές που αφορούν στη λειτουργικότητα σε κλινικά περιβάλλοντα θα πρέπει να γίνεται στο πλαίσιο των δυνατοτήτων του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των αξιολογήσεων που βασίζονται στην προσπάθεια, των πιθανών αλληλεπιδράσεων με μυοσκελετικές δυσλειτουργίες όπως συγκάμψεις, και τη γενετική.^{66,67} Εξετάσεις που προβλέπουν πιθανές επερχόμενες αλλαγές μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθοδήγηση της προληπτικής φροντίδας, όπως είναι οι παρεμβάσεις σε επίπεδο δυσλειτουργιών και οι μελλοντικές ανάγκες σε εξοπλισμό. Ειδικότερα, πριν από την ηλικία των 7 ετών, ενδέχεται να προκύψουν οφέλη από την 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης και από τους χρονομετρημένους ελέγχους λειτουργικότητας. Μετά την ηλικία των 7 ετών, δεδομένα όπως το αποτέλεσμα της 6-λεπτης δοκιμασίας βάδισης κάτω των 325 μέτρων, ο χρόνος ανέγερσης σε όρθια θέση άνω των 30 δευτερολέπτων, ο χρόνος ανάβασης τεσσάρων σκαλοπατιών άνω των 8 δευτερολέπτων, ο χρόνος βάδισης ή τρεξίματος απόστασης 10 μέτρων άνω των 10-12 δευτερολέπτων και η μέση τιμή 34 ή χαμηλότερη στην κλίμακα NSAA (με ανεπεξέργαστη βαθμολογία το 9) έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση μεγαλύτερης λειτουργικής εξασθένησης στην περιπατητική ικανότητα κατά τους επόμενους 12 μήνες.^{35,68} Η λειτουργική αξιολόγηση περιλαμβάνει την αξιολόγηση των καθημερινών δραστηριοτήτων και την ανάγκη προσαρμοστικού εξοπλισμού και βοηθητικής τεχνολογίας. Επιπρόσθετα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα εργαλεία προκειμένου να αξιολογηθεί η ποιότητα της ζωής.⁶⁹⁻⁷²

Η ολοένα αυξανόμενη χρήση πρότυπων εξετάσεων σε νήπια και παιδιά μικρής ηλικίας που πάσχουν από DMD είναι έγκαιρη εξαιτίας των νέων δυνατοτήτων για πρώιμη διάγνωση μέσω του νεογνικού προσυμπτωματικού ελέγχου και την εμφάνισης θεραπειών που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν πιο αποτελεσματικά εφόσον εφαρμοστούν κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (παράρτημα). Η Κλίμακα Ανάπτυξης των Παιδιών κατά Bayley (III) και οι Κλίμακες Νοητικής Ανάπτυξης του Griffiths (GMDS) μετρούν τον ρυθμό ανάπτυξης στα παιδιά και έχουν και οι δύο τη δυνατότητα να επισημαίνουν καθυστερήσεις στην πρώιμη ανάπτυξη παιδιών που πάσχουν από DMD.^{49,50,73} Η κλίμακα NSAA, μετά από αναθεώρηση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να εξεταστούν παιδιά ηλικίας 3 ετών.^{51,74} Η κινηματική των ισχίων κατά τη βάδιση είναι μία μέτρηση που αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα στην ηλικία 4-8 ετών. Άλλες μετρήσεις που συμβάλλουν στην αξιολόγηση της λειτουργίας αντιβαρύτητας και θεωρείται ότι βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο περιλαμβάνουν την κλίμακα Αξιολόγησης Βρεφικής Κινητικότητας Alberta (AIMS), την Εκτεταμένη Κλίμακα Αξιολόγησης Κινητικής Λειτουργίας κατά Hammersmith (HFMSE) και την κλίμακα Εκτίμησης της Αδρής Κινητικής Λειτουργίας (GMFM).^{49,61,76} Η αξιολόγηση και η παρέμβαση που αφορά στη μάθηση, στη συγκέντρωση και στην αισθητηριακή επεξεργασία θα πρέπει να ξεκινούν σε μικρές ηλικίες.^{77,78} Σε μη περιπατητικά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, η κατάταξη στις κλίμακες Brooke Upper Extremity Scale και Egen Klassifikation scale, η κάμψη του αγκώνα και η δύναμη της λαβής ανταποκρίνονται σε αλλαγές μέσα σε 1-2 χρόνια, με την εξέταση να περιλαμβάνει προσβάσιμο χώρο εργασίας και αξιολόγηση της λειτουργίας των άνω άκρων (διενέργεια εξέτασης στα άνω άκρα)^{51,53,58}.

Συνιστάται η σταθερή χρήση των ίδιων μετρήσεων λειτουργικότητας από ιδιωτικές κλινικές προκειμένου να εντοπίζονται οι αλλαγές που επέρχονται με τον χρόνο, συμπεριλαμβάνοντας νέες αξιολογήσεις ανάλογα με την περίπτωση. Συνιστάται η αξιολόγηση από ειδικούς στην αποκατάσταση τουλάχιστον κάθε 4-6 μήνες καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενή, και η συχνότερη πραγματοποίησή της εφόσον κρίνεται απαραίτητο εξαιτίας κλινικού προβληματισμού, μεταβολής της κατάστασης του ασθενή ή εξειδικευμένων αναγκών.

Παρεμβάσεις

Άμεση φυσιοθεραπεία, εργασιοθεραπεία και λογοθεραπεία θα πρέπει να παρέχονται σε χώρους εξωτερικών ιατρείων και σχολικά περιβάλλοντα και να εξακολουθούν να παρέχονται καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, ενισχυόμενα από θεραπείες που παρέχονται κατά τις εισαγωγές σε νοσοκομεία αλλά και στο σπίτι (πίνακας 2, παράρτημα).

Ο στόχος της διαχείρισης της εκτασιμότητας των μυών και της κινητικότητας των συνδέσμων είναι να αποτραπούν ή να περιοριστούν οι συγκάμψεις και η παραμόρφωση (πίνακας 2). Η απώλεια της δυνατότητας κίνησης μιας άρθρωσης στο πλήρες εύρος της, η χρόνια στατική στάση, η ανισορροπία των μυών γύρω από μία άρθρωση και οι μεταβολές στον ινώδη ιστό των μυών

προκαλούν τη μείωση της εκτασιμότητας των μυών και συγκάμψεις στις αρθρώσεις.⁷ Το μοτίβο περιορισμένης αναπνοής και η ίνωση των μεσοπλευρίων μυών περιορίζουν την κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος. Η διατήρηση του παθητικού εύρους κίνησης, της εκτασιμότητας των μυών, της κινητικότητας του θωρακικού τοιχώματος και της συμμετρίας μπορούν να βελτιώσουν την κίνηση και την υιοθέτηση λειτουργικών θέσεων, να συμβάλλουν στη διατήρηση της περιπατητικής ικανότητας, να εμποδίσουν τις συγκάμψεις και παραμορφώσεις, να βελτιώσουν την αναπνευστική λειτουργία και να διατηρήσουν την ακεραιότητα του δέρματος.⁷ Η διαχείριση της μυοσκελετικής λειτουργίας απαιτεί μια ομαδική προσέγγιση, με την συμβολή ειδικών νευρολόγων, φυσιοθεραπευτών, εργοθεραπευτών, ειδικών στην αποκατάσταση και στην ορθωτική λειτουργία και ορθοπεδικών χειρουργών.

Η πρόληψη των συσπάσεων και των παραμορφώσεων απαιτεί καθημερινές παθητικές διατάσεις των αρθρώσεων, των μυών και των μαλακών ιστών που κινδυνεύουν να γίνουν υπερβολικά άκαμπτοι. Ακόμα απαιτεί την υποστήριξη της κίνησης περιορίζοντας την επίδραση της βαρύτητας και βελτιστοποιώντας την εμβιομηχανική προκειμένου να είναι δυνατή η πιο ενεργή κίνηση, την εφαρμογή τεχνικών χειροπρακτικής και την παρατεταμένη επιμήκυνση των μαλακών ιστών, τη βελτίωση της στάσης, η οποία περιλαμβάνει την εξατομικευμένη χρήση νάρθηκα, τις ορθωτικές παρεμβάσεις, τις συσκευές στήριξης όρθιας θέσης, του γύψινου επιδέσμου και των εξαρτημάτων για τη διευκόλυνση της καθιστής θέσης και της κίνησης σε συσκευές κινητικότητας.^{7,82} Ένα καθημερινό προληπτικό οικιακό πρόγραμμα διατάσεων⁸³ θα πρέπει να ξεκινάει πριν από την απώλεια του παθητικού εύρους κίνησης υπό την καθοδήγηση φυσιοθεραπευτών και εργοθεραπευτών. Οι διατάσεις συστήνονται για περιοχές που είναι γνωστό ότι ενδέχεται να παρουσιάσουν σύσπαση ή παραμόρφωση (πίνακας 2). Η τακτική εφαρμογή διατάσεων του αστραγάλου, του γονάτου και του ισχίου θα πρέπει να ξεκινά σύντομα μετά τη διάγνωση και να συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή. Η εφαρμογή διατάσεων στα άνω άκρα είναι ιδιαίτερα σημαντική μετά την απώλεια της περιπατητικής ικανότητας.⁷

Στο παράρτημα παρέχεται μια συνοπτική αναφορά στα πρότυπα φροντίδας σχετικά με τις διάφορες συσκευές υποστήριξης και κινητικότητας, μεταξύ αυτών κνημοποδικές και μηροκνημοποδικές ορθώσεις, γύψινοι επιδέσμοι, συσκευές στήριξης όρθιας θέσης και χειροκίνητες και μηχανοκίνητες συσκευές κινητικότητας.⁷ Μηχανοκίνητα αναπηρικά αμαξίδια-ορθοστάτες χρησιμοποιούνται πλέον συχνά στη θέση των μηροκνημοποδικών ορθώσεων για να υποστηρίξουν την κινητικότητα σε όρθια θέση. Οι ορθώσεις αυτές ενδέχεται να αποτελούν κατάλληλη επιλογή σε ορισμένες καταστάσεις, θα πρέπει ωστόσο να αντιμετωπίζονται ως θεραπευτικά και όχι ως λειτουργικά εργαλεία, συμπληρώνοντας και όχι αντικαθιστώντας τις συσκευές μηχανοκίνητης κινητικότητας.^{84,85} Επιπλέον, οι τεχνολογικές καινοτομίες - από απλές συσκευές (π.χ. υπερυψωμένος δίσκος φαγητού και προσαρμοζόμενα καλαμάκια) έως πιο εξελιγμένες τεχνολογίες (π.χ. ρομποτική, δυνατότητες bluetooth που επιτρέπουν την εξ αποστάσεως ενεργοποίηση συσκευών, μονάδες ελέγχου περιβαλλοντικών συνθηκών με υπέρυθρες, smartphones, tablets, ηλεκτρονικοί υπολογιστές και δυνατότητες προηγμένης πρόσβασης όπως η φωνητική ενεργοποίηση στο σπίτι) μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργικότητα. Πιθανός προσαρμοστικός εξοπλισμός και ανακαινίσεις σπιτιού περιλαμβάνουν μηχανισμούς ανύψωσης ασθενών (αναβατόρια) για ασφαλείς μεταφορές, κεκλιμένα επίπεδα (ράμπες), ανελκυστήρες σκάλας, εξοπλισμό ή τροποποιήσεις μπάνιου, ειδικά κρεβάτια και στρώματα και τροποποιήσεις του οχήματος. Οι πάροχοι υπηρεσιών ατομικής φροντίδας μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της ανεξαρτησίας και της συμμετοχής.

Οι φυσιοθεραπευτές ορίζουν, παρακολουθούν και καθοδηγούν την άσκηση, η οποία μπορεί να αποτρέψει έναν καθιστικό ή ακίνητο τρόπο ζωής και τα προβλήματα που συνδέονται με αυτόν, όπως η κοινωνική απομόνωση και η παχυσαρκία. Ωστόσο, οι συνέπειες της άσκησης στον εκφυλισμό των μυών στις παθήσεις που συνδέονται με τη δυστροφίνη, παρόλο που δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως, ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβες εξαιτίας της δομικής ευαισθησίας των μυών, ανωμαλία στον μεταβολισμό και στις τιμές του νιτρικού οξειδίου οδηγώντας σε ισχαιμία κατά τη διάρκεια της άσκησης, και μειωμένη ικανότητα άσκησης.^{7,86-89} Η αποκλίνουσα μυϊκή δραστηριότητα ή άσκηση και οι ασκήσεις αντοχής ή ενδυνάμωσης θα πρέπει να αποφεύγονται.^{7,90} Συνιστάται η αερόβια άσκηση ή δραστηριότητα υπομέγιστης έντασης, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της ασθένειας - αποφυγή υπερβολικής καταπόνησης και εργασίας και διασφάλιση επαρκούς ανάπαυσης.⁷ Το κολύμπι συνιστάται ιδιαίτερα ήδη από το πρώιμο περιπατητικό στάδιο και μπορεί να εξασκείται συχνά

και κατά την ενήλικη ζωή.⁷ Η ποδηλασία ενδείκνυται ως αερόβια μορφή δραστηριότητας υπομέγιστης έντασης,^{91,92} ενώ η υποβοηθούμενη ποδηλάτηση και η ρομποτική υποστήριξη κίνησης μπορούν να ασκηθούν κατά την ενήλικη ζωή. Η ασφαλής σωματική δραστηριότητα μπορεί να υποστηριχθεί μέσω κατάλληλου προσαρμοστικού εξοπλισμού και βοηθητικής τεχνολογίας.

Ο πόνος θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται στα άτομα όλων των ηλικιών.^{7,59,93} Οι παρεμβάσεις απαιτούν ολοκληρωμένη ομαδική διαχείριση, η οποία περιλαμβάνει φυσιοθεραπεία, διόρθωση της στάσης του σώματος, ορθωτικές παρεμβάσεις και νάρθηκες, αναπηρικά αμαξίδια και τροποποιήσεις του κρεβατιού ώστε αυτό να επιτρέπει την ανεξάρτητη μετατόπιση βάρους, αλλαγή στάσης και εκτόνωση της πίεσης και φαρμακευτικές προσεγγίσεις. Ο πόνος στην πλάτη, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, θα πρέπει να οδηγεί στην άμεση αξιολόγηση για σπονδυλικά καταγμάτα.⁷ Μια λεπτομερής συζήτηση γύρω από την πρόληψη και τη διαχείριση καταγμάτων παρουσιάζεται στο 2ο μέρος της παρούσας Μελέτης.

Διαχείριση ενδοκρινικής λειτουργίας

Οι ενδοκρινικές επιπλοκές της DMD και η θεραπεία της περιλαμβάνουν μειωμένη ανάπτυξη, καθυστέρηση της εφηβείας και επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Οι στόχοι της ενδοκρινολογικής φροντίδας είναι η παρακολούθηση της ανάπτυξης, η αναγνώριση και διάγνωση των ορμονικών ελλείψεων, η παροχή θεραπείας υποκατάστασης ενδοκρινικών ορμονών εφόσον ενδείκνυται και η αποφυγή επινεφριδιακών κρίσεων που ενδέχεται να αποβούν απειλητικές για τη ζωή. Έχουν δημοσιευτεί αρκετές εργασίες και μελέτες από σχετικούς ειδικούς στα συγκεκριμένα θέματα,⁹⁴⁻⁹⁶ ωστόσο τα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αυξητικές ορμόνες και τεστοστερόνη είναι ανεπαρκή. Τα πρότυπα φροντίδας που ακολουθούν βασίζονται στα στοιχεία και στην εμπειρία που προέκυψαν από την εφαρμογή των θεραπειών αυτών στην αντιμετώπιση άλλων ασθενειών, τροποποιημένα προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της DMD (εικόνα 4).

Ανάπτυξη

Η μειωμένη γραμμική ανάπτυξη είναι συχνή σε άτομα που πάσχουν από DMD και επιδεινώνεται από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.^{39,97} Η γραμμική ανάπτυξη θα πρέπει να αξιολογείται κάθε 6 μήνες μέχρι το τέλος της εφηβείας και την απόκτηση του τελικού ύψους. Το ύψος σε όρθια θέση αποτελεί την πιο κατάλληλη μέτρηση σε περιπατητικά άτομα. Το ύψος θα πρέπει να απεικονίζεται και να παρακολουθείται σε μια πρότυπη καμπύλη ανάπτυξης. Επιπλέον, η τακτική αξιολόγηση της ανάπτυξης με τη βοήθεια της μέτρησης του ύψους σε καθιστή θέση θα πρέπει να ξεκινά κατά το περιπατητικό στάδιο προκειμένου να επιτευχθεί μια πιο ακριβής εκτίμηση από την στιγμή που τα άτομα θα χάσουν την περιπατητική ικανότητα. Το άνοιγμα χεριών, το μήκος της ωλένης και της κνήμης, το ύψος του γονάτου και η τμηματική μέτρηση του οριζόντιου μήκους είναι όλα στοιχεία που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της ανάπτυξης σε μη περιπατητικά παιδιά,⁹⁸ ωστόσο κανένα από αυτά δεν έχει επαληθευτεί στον πληθυσμό που πάσχει από DMD και όλα απαιτούν ειδική εκπαίδευση και εξοπλισμό. Συνιστούμε κάθε ίδρυμα να επιλέξει και να χρησιμοποιεί τη μέτρηση που λειτουργεί καλύτερα στο συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον.

Η εξασθένηση του ρυθμού ανάπτυξης, όπως γίνεται αντιληπτή από την πτωτική τάση στις εκατοστιαίες θέσεις στις καμπύλες ανάπτυξης του ύψους ή από την ετήσια ταχύτητα αύξησης του ύψους που είναι μικρότερη από 4 εκατ. τον χρόνο, συνάδει με τη μειωμένη γραμμική ανάπτυξη και καταδεικνύει την ανάγκη παραπομπής σε ενδοκρινολόγο. Άτομα ύψους μικρότερου από την 3^η εκατοστιαία θέση θα πρέπει να παραπέμπονται, ανεξαρτήτως του ρυθμού ανάπτυξης που παρουσιάζουν.

Η αξιολόγηση της μειωμένης γραμμικής ανάπτυξης θα πρέπει να περιλαμβάνει πρότυπους ανιχνευτικούς ελέγχους με σκοπό την εκτίμηση των επιπέδων των ορμονών ή άλλων ανωμαλιών που συνδέονται με την ανεπαρκή ανάπτυξη. Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που καταδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ανασυνδυσμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης στον πληθυσμό με DMD. Μια αναδρομική έρευνα εντόπισε ένα βραχείας διάρκειας όφελος στην ταχύτητα αύξησης του ύψους. Ωστόσο, ορισμένα αγόρια με DMD παρουσίασαν παρενέργειες όπως ενδοκρανιακή υπέρταση, δυσανεξία στη γλυκόζη και επιδείνωση της σκολίωσης.⁹⁹

Καμία από τις εκδοθείσες μελέτες πάνω στην ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη δεν ακολούθησε τους ασθενείς ως το στάδιο του τελικού ύψους και καμία έρευνα δεν ήταν αρκετά εκτεταμένη ώστε να ορίσει με βεβαιότητα κατά πόσο η θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη έχει αρνητική επίδραση στη λειτουργία των μυών ή άλλες παρενέργειες. Επιπρόσθετα, εκφράστηκαν θεωρητικοί προβληματισμοί σύμφωνα με τους οποίους το ψηλό ανάστημα ενδέχεται να δυσχεραίνει τη λειτουργία των μυών στην περίπτωση της DMD.^{100,101} Μέχρι να προκύψουν περισσότερα στοιχεία, η τακτική χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης για την αντιμετώπιση της ανεπαρκούς ανάπτυξης που συνδέεται με την DMD δεν συνιστάται. Αντιθέτως, η απόφαση εφαρμογής θεραπείας με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη θα πρέπει να βασίζεται σε διεξοδικές συζητήσεις σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη που απορρέουν από τη θεραπεία και κατά προτίμηση να προορίζεται για άτομα των οποίων τα αποτελέσματα της εξέτασης για τη διεγερτική δράση της αυξητικής ορμόνης είναι μη φυσιολογικά.

Εφηβική ηλικία

Η καθυστέρηση της εφηβείας εξαιτίας του υπογοναδισμού είναι μια πιθανή επιπλοκή της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και μπορεί να προκαλέσει ψυχολογικές διαταραχές, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής. Η απουσία εμφάνισης ήβης μέχρι την ηλικία των 14 ετών απαιτεί άμεση παραπομπή σε ενδοκρινολόγο. Θα πρέπει να πραγματοποιείται βιοχημική μέτρηση των ορμονών μαζί με την παιδιατρική/παιδοενδοκρινολογική εκτίμηση προκειμένου να επαληθευτεί η διάγνωση του υπογοναδισμού σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα καθυστέρησης της εφηβείας. Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί η επιλογή πραγματοποίησης ακτινογραφίας του αριστερού χεριού προκειμένου να προσδιοριστεί η οστική ηλικία.

Συνιστάται η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης για την αντιμετώπιση επιβεβαιωμένου υπογοναδισμού σε ασθενείς άνω των 14 ετών και μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως επιλογή σε αγόρια άνω των 12 ετών που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή και δεν παρουσιάζουν εφηβική ανάπτυξη. Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές που να έχουν αξιολογήσει συγκεκριμένα τη χρήση τεστοστερόνης σε αγόρια που πάσχουν από DMD, αυτή θεωρείται πρότυπο φροντίδας για την αντιμετώπιση παθολογικής καθυστέρησης της εφηβείας στον παιδιατρικό πληθυσμό και συνιστάται για τη θεραπεία του οφειλόμενου στα γλυκοκορτικοειδή υπογοναδισμού σε ενήλικους άνδρες.¹⁰² Τα πιθανά οφέλη της τεστοστερόνης στην ψυχική και σωματική υγεία συνήθως υπερισχύουν των πιθανών παρενεργειών, όπως είναι οι συμπεριφορικές μεταβολές, η ακμή, οι σωματικές οσμές, η ξαφνική ανάπτυξη και το κλείσιμο των επιφύσεων. Μια πρόσφατη αναδρομική έρευνα έδειξε ότι η τεστοστερόνη ήταν σε γενικές γραμμές ικανοποιητικά ανεκτή και κρίθηκε ωφέλιμη από άτομα που πάσχουν από DMD και από τις οικογένειές τους.¹⁰³

Σε μια προσπάθεια προσομοίωσης της φυσιολογικής εφηβικής ανάπτυξης, η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης θα πρέπει να ξεκινάει με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων οι οποίες θα αυξάνονται σταδιακά μέχρι τη δόση υποκατάστασης που αφορά ενήλικες, κατά τη διάρκεια αρκετών χρόνων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενδομυϊκά ή τοπικά σκευάσματα. Η συγκέντρωση τεστοστερόνης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε όλους τους ασθενείς. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αξιολόγηση παραμέτρων όπως τα λιπίδια, ο αιματοκρίτης και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε άτομα που ακολουθούν τη θεραπεία. Κάθε αρνητική επίδραση στη λειτουργική κατάσταση ή στην καρδιακή λειτουργία ενός ασθενή θα πρέπει να υποκινήσει τον ιατρό ώστε να εξετάσει την πιθανότητα διακοπής της θεραπείας τεστοστερόνης ή τη μείωση της δόσης.

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας της καταστολής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) αποτελεί μια σπάνια αλλά απειλητική για τη ζωή συνθήκη που μπορεί να προκύψει σε περίπτωση που η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σταματήσει ξαφνικά λόγω ασθένειας ή διακοπής της θεραπείας.¹⁰⁴ Όλα τα άτομα τα οποία λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να είναι ενημερωμένα σχετικά με τα σημάδια, τα συμπτώματα και τη διαχείριση των επινεφριδιακών κρίσεων και να τους παραχωρούνται ιατρικές συνταγές για ενδομυϊκή χορήγηση υδροκορτιζόνης για περιπτώσεις έκτακτης οικιακής ανάγκης (50mg για παιδιά < 2 ετών, 100mg για παιδιά ή ενήλικες > 2ετών).

Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η υψηλή δόση υδροκορτιζόνης της τάξεως των 50-100mg/m² ημερησίως σε περιπτώσεις σοβαρής ασθένειας, σημαντικού τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης σε άτομα τα οποία λαμβάνουν πρεδνιζόνη ή δεφλαζακόρτη σε ποσότητα μεγαλύτερη των 12mg/m². Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα, αλλά σταδιακά σε διάστημα εβδομάδων έως και μηνών προκειμένου να είναι δυνατή η αποκατάσταση του άξονα ΥΥΕ.¹⁰⁵ Το πρωτόκολλο PJ Nicholoff Steroid Protocol αποτελεί μια κατάλληλη προσέγγιση όσον αφορά στη βαθμιαία διακοπή χορήγησης γλυκοκορτικοειδών (στεροειδών) (εικόνα 3).³⁶

Διαχείριση γαστρεντερικής λειτουργίας και διατροφής

Τα άτομα που πάσχουν από DMD υποφέρουν συχνά από γαστρεντερικές ή διατροφικές επιπλοκές, μεταξύ αυτών από αύξηση ή απώλεια βάρους, διαιτητική ή διατροφική ανισορροπία, ανισορροπία υγρών, χαμηλή πυκνότητα οστών, δυσκολία στην κατάποση και συσπάσεις της κάτω γνάθου.¹⁰⁶ Παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτές είναι η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η περιορισμένη κατανάλωση ενέργειας και η ακινησία.¹⁰⁷ Οι συγκεκριμένες διατροφικές ανισορροπίες ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά το αναπνευστικό, το μυοσκελετικό και το καρδιολογικό σύστημα.

Ο στόχος της διατροφικής φροντίδας είναι να αποτραπεί η υπερβολική αύξηση του βάρους ή η παχυσαρκία και ο υποσιτισμός ή η δυσθρεψία μέσω της τακτικής αξιολόγησης της ανάπτυξης και του βάρους. Στοχεύει επίσης στην προώθηση μιας υγιεινής, ισορροπημένης διατροφής με τη βέλτιστη πρόσληψη θερμίδων, πρωτεϊνών, υγρών και ιχνοστοιχείων, ιδιαίτερα ασβεστίου και βιταμίνης D. Δεν υπάρχει ωστόσο αξιόπιστη, τεκμηριωμένη διατροφική έρευνα που να αφορά συγκεκριμένα την DMD. Ως εκ τούτου, οι διατροφικές συστάσεις που εφαρμόζονται στην περίπτωση της DMD αποτελούν μια προσαρμογή εκείνων που αφορούν τον γενικό πληθυσμό. Στην ομάδα φροντίδας θα πρέπει να περιλαμβάνεται ένας διπλωματούχος διαιτολόγος διατροφολόγος με την κατάλληλη εμπειρία, ο οποίος θα πρέπει να συναντά το άτομο που πάσχει από DMD σε κάθε επίσκεψη, αρχής γενομένης από τη στιγμή της διάγνωσης. Περισσότερο συχνή παρακολούθηση από τον διαιτολόγο διατροφολόγο είναι απαραίτητη στις περιόδους κατά τις οποίες αναμένεται αύξηση ή απώλεια βάρους. Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή φυσιοθεραπευτή, ο οποίος θα σχεδιάσει και θα εκτελέσει ασφαλή προγράμματα ασκήσεων για άτομα που κινδυνεύουν να γίνουν υπέρβαρα. Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή λογοθεραπευτή, ο οποίος θα εξετάσει τον ασθενή για την εφόσον υπάρχει υποψία δυσφαγίας. Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή γαστρεντερολόγου για τη διαχείριση της δυσκοιλιότητας, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και γαστρεντερικής κινητικότητας, καθώς και στην περίπτωση που είναι απαραίτητη η τοποθέτηση σωλήνα γαστροστομίας. Στην εικόνα 5 παρουσιάζεται μια σύνοψη των συνιστώμενων γαστρεντερικών και διατροφικών εξετάσεων και παρεμβάσεων.

Διατροφική αξιολόγηση και σχεδιασμός

Σε κάθε ιατρική επίσκεψη, ο διπλωματούχος διαιτολόγος διατροφολόγος θα πρέπει να αξιολογήσει τη διατροφική κατάσταση, να εξετάσει το βάρος και το ύψος και να δημιουργήσει ένα συγκεκριμένο διατροφικό πλάνο. Η καλή διατροφική κατάσταση ορίζεται ως η αντιστοιχία βάρους και μήκους ή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και ηλικίας που εντοπίζεται ανάμεσα στο δέκατο και στο 85ο εκατοστημόριο στα πρότυπα διαγράμματα ανάπτυξης. Σε περίπτωση που ο ΔΜΣ δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί επειδή το ύψος δεν μπορεί να μετρηθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα ποσοστά αντιστοιχίας βάρους-ηλικίας. Τα άτομα που πάσχουν από DMD έχουν διαφορετική σύνθεση σώματος, επομένως η χρήση πρότυπων διαγραμμάτων ανάπτυξης δεν είναι η καλύτερη επιλογή.

Οι ασθενείς και τα μέλη της οικογένειάς τους θα πρέπει να ακολουθούν υγιεινή, ισορροπημένη διατροφή σύμφωνα με τις Αμερικάνικες Διατροφικές Οδηγίες.¹⁰⁸ Θα πρέπει να δίνεται έμφαση στην επαρκή πρόσληψη υγρών προκειμένου να αποτραπεί η αφυδάτωση, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης δυσκοιλιότητας και νεφρικών δυσλειτουργιών.¹⁰⁹ Ο πίνακας 3 παρουσιάζει ένα γενικό διατροφικό πλάνο για ανθρώπους που πάσχουν από DMD.¹¹⁰

Η παρακολούθηση της υγείας των οστών απαιτεί ετήσια αξιολόγηση της πρόσληψης ασβεστίου μέσω της διατροφής καθώς και της συγκέντρωσης 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό. Σε περίπτωση που η πρόσληψη ασβεστίου είναι μικρότερη από την απαιτούμενη για την συγκεκριμένη ηλικία, ή σε περίπτωση που η συγκέντρωση της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό είναι μικρότερη από 30 ng/mL, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη διατροφική πρόσληψη και τα θρεπτικά συμπληρώματα που προβλέπονται από τις οδηγίες του Ιατρικού Ινστιτούτου.¹¹⁴ Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ενότητα σχετικά με τη διαχείριση της υγείας των οστών και της οστεοπόρωσης στο 2ο μέρος της παρούσας Μελέτης.

DMD-Ιδιαίτεροι διατροφικοί κίνδυνοι

Τα άτομα που πάσχουν από DMD κινδυνεύουν να γίνουν υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε πρώιμα στάδια της ζωής τους, ενώ υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης υποσιτισμού ή δυσθρεψίας καθώς πλησιάζουν την ενηλικίωση (παράρτημα).^{115,116} Στην πρώιμη παιδική ηλικία, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αυξάνει τον κίνδυνο υπερβολικής αύξησης του βάρους ή εμφάνισης παχυσαρκίας εξαιτίας της αυξημένης όρεξης και της πρόσληψης θερμίδων, αλλά και της κατακράτησης νατρίου και υγρών. Η απώλεια της περιπατητικής ικανότητας οδηγεί σε περιορισμένη δραστηριότητα, η οποία μειώνει τις θερμιδικές ανάγκες και αυξάνει τον κίνδυνο υπερβολικής αύξησης του βάρους ή εμφάνισης παχυσαρκίας. Προκειμένου να αντιμετωπίσει αυτούς τους κινδύνους, ο ιατρός θα πρέπει να δημιουργήσει ένα διατροφικό πλάνο το οποίο να περιλαμβάνει εξειδικευμένες συστάσεις όσον αφορά στην πρόσληψη θερμίδων, πρωτεϊνών, ιχνοστοιχείων και υγρών (πίνακας 3). Οι θερμιδικές ανάγκες εκτιμώνται υπολογίζοντας την κατανάλωση ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας και προσαρμόζοντας το επίπεδο δραστηριότητας (πίνακας 3). Οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες, όπως προτείνονται στις οδηγίες της Επιτροπής Διατροφής της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής για την πρόληψη της παχυσαρκίας, θα πρέπει να ακολουθούνται από όλη την οικογένεια (παράρτημα).¹¹⁷ Σε περίπτωση που η αύξηση βάρους είναι υπερβολική, θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα σχέδιο διαχείρισης της παχυσαρκίας το οποίο να αφορά τόσο τη διατροφική όσο και τη σωματική δραστηριότητα.

Η δυσκολία κατάποσης (δυσφαγία) είναι συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με DMD και συχνά εξελίσσεται. Η προληπτική αξιολόγηση της δυσφαγίας είναι σημαντική και θα πρέπει να γίνεται τακτικά.¹¹⁸ Οι ερωτήσεις κατά τον ανιχνευτικό έλεγχο θα πρέπει να επικεντρώνονται στην αντιληπτή δυσκολία κατάποσης υγρών και στερεών, στην αίσθηση κολλήματος της τροφής στον λαιμό, στον χρόνο κατανάλωσης ενός μέσου γεύματος και στο κατά πόσο η κατανάλωση φαγητού αποτελεί επιβάρυνση της ποιότητας της ζωής.¹¹⁹ Εάν ένας ασθενής απαντήσει καταφατικά στις ερωτήσεις του ανιχνευτικού ελέγχου, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή του λογοθεραπευτή προκειμένου να πραγματοποιηθεί μια συνολική αξιολόγηση, η οποία θα περιλαμβάνει εξέταση με βιντεοακτινοσκόπηση κατάποσης.¹²⁰

Οι ασθενείς συχνά χάνουν ακούσια βάρος πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων της δυσφαγίας και κατά τη διάρκειά τους. Τα ποσοστά αντιστοιχίας που αφορούν στον δείκτη μάζας σώματος ή στο βάρος ενδέχεται να μειωθούν επανακατατάσσοντάς τους από την κατηγορία υπέρβαρου ή παχύσαρκου στο φυσιολογικό εύρος ή ακόμα και στο εύρος λιποβαρών ασθενών (δυσθρεψία) ως αποτέλεσμα των δυσκολιών στην σίτιση και της εξέλιξης της ασθένειας. Τα πρότυπα φροντίδας που συνδέονται με τον κίνδυνο υπερβολικής αύξησης βάρους ή δυσθρεψίας κατά τη μεταβατική περίοδο παρέχονται στο παράρτημα.

Η προληπτική και συνεχιζόμενη συζήτηση γύρω από την περίπτωση σίτισης μέσω σωλήνα γαστροστομίας μπορεί να διευκολύνει την έγκαιρη παρέμβαση όταν θα υπάρχουν οι αντίστοιχες κλινικές ενδείξεις. Η οικογένεια και η ομάδα φροντίδας θα πρέπει να αντιμετωπίσουν την τοποθέτηση σωλήνα γαστροστομίας ως αναγκαία και θετική παρέμβαση όταν η εξελικτική αδυναμία επηρεάζει την αυτο-σίτιση και την κατάποση. Οι ενδείξεις για την τοποθέτηση σωλήνα γαστροστομίας περιλαμβάνουν τη δυσθρεψία, όταν αυτή δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστεί με παρεμβάσεις για τη βελτίωση της από του στόματος λήψης θερμίδων, τη διάγνωση μέτριας ή σοβαρής δυσφαγίας και την απώλεια της ικανότητας διατήρησης επαρκούς ποσότητας υγρών. Η σίτιση μέσω σωλήνα γαστροστομίας οδηγεί στην σταθεροποίηση ή στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης σε υποσιτισμένα άτομα με DMD.¹²¹ Η αξιολόγηση των οφελών της σίτισης μέσω σωλήνα γαστροστομίας θα πρέπει να συζητηθεί στο πλαίσιο των αναπνευστικών, καρδιολογικών και των σχετικών με την αναισθησία κινδύνων που ενέχει η διαδικασία.

Κοινά γαστρεντερικά προβλήματα

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί μία πολύ συχνή επιπλοκή της DMD.¹²² Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τον μειωμένο χρόνο διέλευσης του παχέος εντέρου, την ακινησία, την εξασθένηση των κοιλιακών μυών και την αφυδάτωση (πίνακας 3). Η καθημερινή θεραπεία με οσμωτικά καθαρτικά όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη, το γάλα μαγνησίας ή η λακτουλόζη ενδέχεται να είναι απαραίτητη. Τα παλινδρομα κλύσματα μπορεί να βοηθήσουν στην περίπτωση ενσφίγωσης κοπράνων.

Στην DMD, οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης περιλαμβάνουν την υποκινητικότητα του οισοφάγου, την καθυστέρηση γαστρικής κένωσης, τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και τη σκολίωση.¹²³ Η θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης περιλαμβάνει την καταστολή της έκκρισης γαστρικών οξέων χρησιμοποιώντας ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων ισταμίνης όπως είναι η ρανιτιδίνη, ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων όπως η λανσοπραζόλη ή η ομεπραζόλη. Τα οφέλη από τη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να αντισταθμίζονται με τους πιθανούς κινδύνους, μεταξύ των οποίων η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης πνευμονίας της κοινότητας, οι χρόνιες παθήσεις των νεφρών και τα κατάγματα των οστών.^{124,125} Οι διατροφικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την κατανάλωση μικρότερων και συχνότερων γευμάτων και τη μείωση πρόσληψης διατροφικού λίπους.

Καθώς εξελίσσεται η εξασθένηση των σκελετικών μυών σε άτομα που πάσχουν από DMD, ενδέχεται να προκύψει καθυστέρηση στη γαστρική κένωση (γαστροπάρεση),¹²³ η οποία μπορεί να προκαλέσει μεταγευματικό κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο, πρόωμο κορεσμό και απώλεια όρεξης. Ο χρόνος της γαστρικής κένωσης μπορεί να αξιολογηθεί με τη βοήθεια ενός σπινθηρογραφήματος γαστρικής κένωσης. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την προσαρμογή της διατροφής, τη φαρμακευτική θεραπεία και τη μεταπλωρική σίτιση μέσω εντερικού σωλήνα.

Συμπεράσματα και μελλοντικές οδηγίες

Στο 1ο από τα τρία μέρη αυτής της αναθεώρησης των προτύπων φροντίδας της DMD, παρουσιάσαμε τις κατευθυντήριες γραμμές αναφορικά με τη διάγνωση και τη διαχείριση της νευρομυϊκής λειτουργίας, της αποκατάστασης, της ενδοκρινικής και της γαστρεντερικής λειτουργίας. Τα κυριότερα σημεία των νέων προτύπων φροντίδας περιλαμβάνουν τις οδηγίες φροντίδας των θηλυκού φύλου φορέων DMD, μία συνοπτική παρουσίαση των νέων μοριακών και γενετικών θεραπειών, τις εξελίξεις στην αξιολόγηση της αποκατάστασης και την εμφάνιση πιο εξελιγμένων, τεχνολογικά προχωρημένων θεραπειών αποκατάστασης, νέες οδηγίες σχετικά με ενδοκρινολογικά ζητήματα, μεταξύ αυτών της ανάπτυξης, της εφηβικής ηλικίας και της ελιπεφριδιακής ανεπάρκειας, νέες απόψεις πάνω στην πρόβλεψη και την διαχείριση της DMD - συγκεκριμένες διατροφικές επιπλοκές, όπως η παχυσαρκία που συνδέεται με τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ή η απώλεια περιπατητικής ικανότητας, και η δυσθρεψία στα προχωρημένα στάδια της ασθένειας.

Η δυνατότητα νεογενικού προσυμπτωματικού ελέγχου και η αναμενόμενη εμφάνιση γενετικών και μοριακών θεραπειών τροποποιητικών της νόσου δείχνουν ότι η πρόωμη έναρξη εφαρμογής θεραπειών θα είναι ολοένα και πιο σημαντική στο μέλλον. Ωστόσο, η βέλτιστη χρονική στιγμή για την έναρξη εφαρμογής νέων θεραπειών θα αποτελέσει βασικό παράγοντα όσον αφορά στις αποφάσεις διεξαγωγής νεογενικού προσυμπτωματικού ελέγχου στην περίπτωση της DMD. Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος DMD είναι πιθανό να καταστεί κλινικά διαθέσιμος, επιτρέποντας την έγκαιρη αναγνώριση των προσβεβλημένων εμβρύων σε γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό DMD.¹²⁶

Εμφανίζονται νέες θεραπείες αποκατάστασης της δυστροφίνης, ενώ αναμένεται να ακολουθήσουν ακόμα περισσότερες, και περισσότερα δεδομένα προκύπτουν σχετικά με τα θεραπευτικά σχήματα με γλυκοκορτικοειδή για ασθενείς που πάσχουν από DMD.¹⁵ Τα μελλοντικά πρότυπα φροντίδας θα πρέπει να εξετάσουν τον ρόλο των νέων συνθέσεων στη συνολική διαχείριση της DMD, ιδιαίτερα στο πλαίσιο του αποδεδειγμένου οφέλους της μακροχρόνιας θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή. Όταν ορισμένες από αυτές τις νέες θεραπείες θα έχουν αποδειχθεί ασφαλείς και αποτελεσματικές, η αντιμετώπιση

της DMD θα μπορεί να είναι εξατομικευμένη, επιλέγοντας τον συνδυασμό θεραπειών που είναι καταλληλότερος για την ιδιαίτερη μετάλλαξη που εντοπίζεται κάθε ασθενή. Όσον αφορά στην ενδοκρινική λειτουργία, οι RCTs είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση των κινδύνων και των οφελών της θεραπείας με αυξητικές ορμόνες και τεστοστερόνη και προκειμένου να διευκρινιστεί ποιες είναι οι καλύτερες ενδείξεις, ο χρόνος και η δοσολογία για το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα.

Βελτιωμένες κλινικές και λειτουργικές αξιολογήσεις για τη διαχείριση της αποκατάστασης εξακολουθούν να αναπτύσσονται, επεκτεινόμενες σε όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενή. Δεδομένων των τεχνολογικών εξελίξεων, είναι πολύ πιθανό όλο και περισσότερες νέες θεραπείες να αξιολογηθούν μέσω της παρακολούθησης σε συνδυασμό με τις μετρήσεις νέων, κλινικά σημαντικών βιοδεικτών.¹²⁷ Η ρομποτική και άλλες ραγδαίες εξελίξεις στον τομέα της τεχνολογίας θα βελτιώσουν την ανεξαρτησία, τη συμμετοχή και την ποιότητα της ζωής. Οι αναδυόμενες θεραπείες όπως οι θεραπείες αποκατάστασης της δυστροφίνης θα μπορούσαν να επηρεάσουν θετικά την άσκηση ή την ικανότητα δραστηριότητας και την ασφάλεια. Παράλληλα με τις νέες τεχνολογίες, οι παρεμβάσεις που παρέχονται από φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, λογοθεραπευτές και ορθωτιστές θα βελτιστοποιήσουν τη μυοσκελετική διαχείριση και λειτουργία.

Τέλος, όσον αφορά στη διαχείριση της γαστρεντερικής λειτουργίας και της διατροφής, είναι απαραίτητη η έρευνα σχετικά με την κατανάλωση ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας (μέτρηση με τη μέθοδο έμμεσης θερμιδομετρίας) αλλά και με τη συνολική κατανάλωση ενέργειας (μέτρηση με τη μέθοδο διπλά σημασμένου νερού) προκειμένου να αξιολογηθεί η κατανάλωση ενέργειας ή οι ανάγκες σε χλιθοθερμίδες των ατόμων που πάσχουν από DMD. Συγκεκριμένες διατροφικές στρατηγικές, όπως είναι η ενδεχόμενη χρησιμότητα διατροφής πλούσιας σε πρωτεΐνες και φρουκτόζη, ή η χορήγηση συμπληρωμάτων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας,¹²⁹ καθώς και ο τρόπος που η διατροφική κατάσταση επηρεάζει τις συνέπειες της DMD (προσδόκιμο ζωής, λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής) θα πρέπει να γίνουν καλύτερα κατανοητά. Χρειάζεται ακόμα περισσότερη έρευνα προκειμένου να δημιουργηθούν διαγράμματα ανάπτυξης που να αφορούν συγκεκριμένα την DMD, όπως επίσης και ακριβείς τεχνικές για να διευκρινιστεί η σωματική σύνθεση σε ασθενείς που πάσχουν από αυτή. Οι καθοριστικοί παράγοντες της παχυσαρκίας σε αγόρια με DMD θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως οδηγίες για τη δημιουργία περισσότερο εφικτών στρατηγικών πρόληψης και διαχείρισης της παχυσαρκίας, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών επιλογών. Η ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών οδηγιών που αφορούν στη σωματική δραστηριότητα θα μπορούσαν να επηρεάσουν θετικά τη διατροφική κατάσταση, την κινητικότητα και τις κοινωνικές επαφές σε όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών με DMD.

Συμπληρωματικό Υλικό

Για συμπληρωματικό υλικό ανατρέξτε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της PubMed.

Πίνακας 1: Ρόλοι και αρμοδιότητες του ειδικού νευρομολόγου στη φροντίδα των ασθενών με μυϊκή δυστροφία Duchenne

- Αξιολόγηση και χαρακτηρισμός της μοναδικής πορείας της νόσου σε κάθε ασθενή μέσα στο χρόνο χρησιμοποιώντας έγκυρα εργαλεία αξιολόγησης, με σκοπό να προσδιοριστεί η αναμενόμενη κλινική του πορεία και να παρασχεθούν συμβουλές σχετικά με την πρόγνωση και τις ενδεχόμενες επιπλοκές.
- Χρησιμοποίηση των στοιχείων που συλλέχθηκαν από την αξιολόγηση προκειμένου να επιλεγούν θεραπευτικές παρεμβάσεις που να καθορίζουν ένα εξατομικευμένο πλάνο θεραπείας σχεδιασμένο για να καλύψει τις ιδιαίτερες ανάγκες και τους στόχους του κάθε ασθενή και της οικογένειάς του, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα και την ποιότητα ζωής όπως αυτή ορίζεται από τον συγκεκριμένο ασθενή και την οικογένεια
- Συνεργασία με εξειδικευμένους ιατρούς οι οποίοι θα μπορούν να εκτελέσουν τις ορισθείσες αξιολογήσεις, τις παρεμβάσεις και τα θεραπευτικά πλάνα, ιδανικά στο πλαίσιο μιας ειδικής, διεπιστημονικής κλινικής η οποία καθοδηγείται, διοικείται και οργανώνεται από τον ειδικό νευρομολόγο. Συμβολή στη φροντίδα φορέων θηλυκού φύλου, μεταξύ άλλων μέσω καρδιολογικής εξέτασης
- Ανάλυση του ρόλου ως ιατρικός σύμβουλος πρώτης γραμμής για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους καθώς αυτοί ορίζουν και αναθεωρούν τους ατομικούς στόχους παροχής φροντίδας μέσα στο χρόνο, βοηθώντας τους να εξατομικεύσουν την ανάλυση των θεραπευτικών παρεμβάσεων αντισταθμίζοντας τους κινδύνους και τα οφέλη που απορρέουν από αυτές, μεταξύ των οποίων:
 - Τεχνολογικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση της αναπνευστικής και της καρδιακής λειτουργίας
 - Χειρουργικές και μη χειρουργικές παρεμβάσεις, όπως η σπονδυλοδεσία, η διαχείριση συσπάσεων και η παροχή βοηθημάτων και συσκευών
 - Φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, οι αναδυόμενες θεραπείες και η συμμετοχή του ασθενή σε κλινικές δοκιμές ερευνητικών φαρμάκων
- Υποστήριξη της παροχής υψηλής ποιότητας φροντίδας της DMD στα ινστιτούτα όπου νοσηλεύονται οι ασθενείς και στις κοινότητές τους, αντιμετωπίζοντας ζητήματα όπως η μετάβαση από την παροχή παιδιατρικής φροντίδας στην παροχή φροντίδας ενηλίκων και παροχή νοσοκομειακής φροντίδας που είναι σχεδιασμένη με σκοπό την κάλυψη των μοναδικών ιατρικών, σωματικών και ψυχολογικών αναγκών του ασθενή
- Παροχή βοήθειας των ασθενών και των οικογενειών προκειμένου να διαχειριστούν τη φροντίδα κατά το τελικό στάδιο της ασθένειας με τρόπο τέτοιο ώστε να διαφυλάσσεται η άνεση, η αξιοπρέπεια και η ποιότητα ζωής όπως αυτές ορίζονται από κάθε ασθενή και την οικογένειά του

Πίνακας 2: Αξιολογήσεις και παρεμβάσεις που αφορούν στην αποκατάσταση σε όλα τα στάδια της νόσου για ασθενείς που πάσχουν από μυϊκή δυστροφία Duchenne

Αξιολόγηση

Διεπιστημονική αξιολόγηση της αποκατάστασης κάθε 6 μήνες ή συχνότερα σε περίπτωση που προκύψουν προβληματισμοί, μεταβολή της κατάστασης ή ιδιαίτερες ανάγκες (παράρτημα)

Θεραπεία Άμεσης Παρέμβασης

Άμεση θεραπεία που εφαρμόζεται από φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές και λογοθεραπευτές και είναι προσαρμοσμένη στις εξατομικευμένες ανάγκες, στο στάδιο της ασθένειας, στην ανταπόκριση στη θεραπεία και στην ανοχή και παρέχεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενή.

Πρόληψη συσπάσεων και δυσμορφιών

- Καθημερινές προληπτικές διατάσεις 4-6 φορές την εβδομάδα, τακτικές διατάσεις σε αστραγάλους, γόνατα και ισχία και αργότερα διατάσεις των καρπών, των χεριών και του λαιμού εάν υποδεικνύεται από την αξιολόγηση
- Διατάσεις των δομών που χαρακτηρίζονται υψηλού κινδύνου για συσπάσεις και παραμορφώσεις* καθώς και εκείνων που υποδεικνύονται από την αξιολόγηση
- Ορθωτικές παρεμβάσεις, εφαρμογή νάρθηκα ή γύψου, τοποθέτηση και εξοπλισμός:
 - Κνημοποδικές ορθώσεις για δυνατότητα διάτασης κατά τη διάρκεια της νύχτας - ενδεχομένως να είναι περισσότερο ανεκτές εφόσον η εφαρμογή τους ξεκινήσει προληπτικά σε μικρή ηλικία
 - Κνημοποδικές ορθώσεις για δυνατότητα διάτασης ή τοποθέτησης κατά τη διάρκεια της ημέρας σε μη περιπατητικά στάδια
 - Νάρθηκες καρπού ή χειρός για δυνατότητα διάτασης μακρών καμπτήρων/εκτεινόντων μυών του καρπού και των δαχτύλων - συνήθως σε μη περιπατητικά στάδια
 - Γύψινο επίδεσμος - σε περιπατητικά ή μη στάδια
 - Παθητικές/μηχανοκίνητες συσκευές στήριξης όρθιας θέσης - όταν η στάση σε σωστή ευθυγράμμιση δυσχεραίνει, σε περίπτωση που οι συσπάσεις δεν είναι υπερβολικά σοβαρές ώστε να εμποδίσουν την τοποθέτηση ή την ανοχή
 - Μηροκνημοποδικές ορθώσεις με δυνατότητα ασφάλισης των αρθρώσεων των γονάτων - επιλογή κατάλληλη για τελικά περιπατητικά ή μη περιπατητικά στάδια
 - Εξατομικευμένη προσαρμογή θέσης σε χειροκίνητα και μηχανικά αναπηρικά αμαξίδια (σταθερό κάθισμα, σταθερή πλάτη, οδηγό ισχίου, πλευρικά στηρίγματα κορμού, μέσα ακινητοποίησης και στηρίγματα κεφαλής)
 - Εξαρτήματα τοποθέτησης σε μηχανοκίνητα αναπηρικά αμαξίδια (μηχανισμοί κλίσης και ανάκλισης, ανυψούμενα στηρίγματα ποδιών, βοηθήματα στήριξης σε όρθια θέση και προσαρμοζόμενο ύψος καθίσματος)

Άσκηση και δραστηριότητα

Τακτική αερόβια δραστηριότητα ή άσκηση υπομέγιστης έντασης (π.χ. κολύμβηση και ποδήλατο) με παροχή βοήθειας ανάλογα με τις ανάγκες, αποφυγή αποκλίνουσας ή έντονης άσκησης, παρακολούθηση προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική καταπόνηση, σεβασμός της ανάγκης για ανάπαυση και εξοικονόμηση ενέργειας, και προσοχή όσον αφορά στην ενδεχόμενη μείωση της ικανότητας εξάσκησης καρδιοαναπνευστικής δραστηριότητας καθώς και στον κίνδυνο πρόκλησης μυϊκής βλάβης ακόμα και κατά τις περιόδους ικανοποιητικής κλινικής λειτουργικότητας

Πρόληψη και διαχείριση πτώσεων και καταγμάτων

- Ελαχιστοποίηση του κινδύνου πτώσεων σε όλα τα πιθανά περιβάλλοντα

- Συμβολή φυσιοθεραπευτή στην ορθοπεδική αντιμετώπιση με άμεση ομαδική διαχείριση των καταγμάτων των μακρών οστών και παροχή της κατάλληλης αποκατάστασης προκειμένου να διατηρηθεί η περιπατητική ικανότητα και/ή η υποστηριζόμενη στάση σε όρθια θέση.

Διαχείριση των διαφορών που αφορούν στη μάθηση, στην εστίαση προσοχής και στην αισθητήρια επεξεργασία

Διαχείριση σε συνεργασία με την ομάδα με βάση τους προβληματισμούς και την αξιολόγηση

Υποστηρικτική τεχνολογία και προσαρμοστικός εξοπλισμός

Σχεδιασμός και ενημέρωση με παροχή αξιολόγησης, οδηγιών, εκπαίδευσης και υποστήριξη για χρηματοδότηση

Συμμετοχή

Συμμετοχή σε όλους τους τομείς της ζωής με υποστήριξη σε όλα τα στάδια

Πρόληψη και διαχείριση πόνου

Δια βίου πρόληψη πόνου και ολοκληρωμένη διαχείριση, ανάλογα με τις ανάγκες

AFOs= κνημοποδικές ορθώσεις, KAFOs= μηροκνημοποδικές ορθώσεις* Περιοχές που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση συστάσεων και παραμορφώσεων είναι οι καμπτήρες των ισχίων, οι λαγοκνημιαίες ταινίες, οι τένοντες, οι πελματιαίοι καμπτήρες, η πελματιαία περιτονία, οι καμπτήρες του αγκώνα, ο πρηριστής του αντιβραχίου, ο μακρός καμπτήρας και εκτείνων μυς του καρπού και των δαχτύλων, οι ελμινθοειδείς του ποδιού και οι καμπτήρες μύες της αυχενικής μοίρας. Μεμονωμένη σύσπαση άρθρωσης κατά την κάμψη και την πελματιαία κάμψη του ισχίου και του γονάτου, ραιβό οπίσθιο και πρόσθιο πόδι, κάμψη αγκώνα, κάμψη ή επέκταση καρπού και αρθρώσεις των δαχτύλων, παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης και του θωρακικού τοιχώματος συμπεριλαμβανομένης της σκολίωσης, της υπερβολικής κύφωσης ή λόρδωσης και περιορισμένη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος.

Πίνακας 3: Γενικό διατροφικό πλάνο

Αυτό το γενικό διατροφικό πλάνο, το οποίο δημιουργήθηκε λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις που αφορούν τον γενικό, υγιή πληθυσμό και όχι ειδικά τους ασθενείς με DMD, παρουσιάζει μεθόδους αξιολόγησης των αναγκών σε ενέργεια, πρωτεΐνες, υγρά και ιχνοστοιχεία με βάση τις αναφορικές διατροφικές προσλήψεις. Προκειμένου να καλύπτει τις ημερήσιες διατροφικές ανάγκες του οργανισμού περιορίζοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, ένας ενήλικας πρέπει να καταναλώνει 45-65% των συνολικών θερμίδων του από υδρογονάνθρακες, 20-35% από λίπη και 10-35% από πρωτεΐνες αποδεκτό πεδίο τιμών για τα παιδιά είναι παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων, με τη διαφορά ότι τα νήπια και τα παιδιά μικρότερης ηλικίας χρειάζονται μεγαλύτερη αναλογία λίπους στη διατροφή τους.

Συνολικές θερμιδικές ανάγκες

Οι συνολικές θερμιδικές ανάγκες βασίζονται στην συνολική κατανάλωση ενέργειας, η οποία ισούται με την κατανάλωση ενέργειας σε κατάσταση ηρεμίας (REE) πολλαπλασιασμένη με τον παράγοντα της σωματικής δραστηριότητας.

Η έμμεση θερμιδομετρία παρέχει την πιο ακριβή μέτρηση της τιμής REE, η οποία ωστόσο μπορεί επίσης να υπολογιστεί σε μη περιπατητικά αγόρια με DMD, που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή (ηλικίας 10-17 ετών) με τη βοήθεια της εξίσωσης του Schofield (REE [χιλιοθερμίδες] = [17.7 x βάρος σε κιλά + 657] * 4.182/1000).¹¹ Εξαιτίας του περιορισμού της σωματικής δραστηριότητας που συνοδεύει την απώλεια περιπατητικής ικανότητας, οι θερμιδικές ανάγκες ενδέχεται να μειωθούν σημαντικά, και η τιμή REE μπορεί να είναι ακόμα χαμηλότερη απ' ό,τι στη φάση πριν από την απώλεια της περιπατητικής ικανότητας.

Ο συντελεστής σωματικής δραστηριότητας για αγόρια ηλικίας 3-18 ετών μπορεί να είναι καθιστικός (1,00), ελάχιστα δραστήριος (1,13), δραστήριος (1,26) και πολύ δραστήριος (1,42).

Η υπολογιζόμενη πρόσληψη ενέργειας ή θερμίδων θα πρέπει να μειωθεί εφόσον η αρχική πρόταση πρόσληψης ενέργειας ή θερμίδων δεν οδηγήσει στη διατήρηση ή στην απώλεια βάρους. Σε περίπτωση που ο στόχος είναι η αύξηση του βάρους, η υπολογιζόμενη πρόσληψη ενέργειας ή θερμίδων θα πρέπει να αυξηθεί.

Πρωτεΐνες

Η προτεινόμενη διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών διαφέρει από τα αγόρια στους άνδρες ανάλογα με την ηλικία: διατροφική πρόσληψη 0,95 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως συνίσταται για παιδιά ηλικία 4-13 ετών, διατροφική πρόσληψη 0,85 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως συνίσταται για ηλικίες 14-18 ετών και διατροφική πρόσληψη 0,80 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως συνίσταται για άνδρες ηλικίας 19 ετών και άνω.

Υγρά

Η προτεινόμενη πρόσληψη υγρών (το σύνολο των ποτών, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης νερού) βασίζεται στο βάρος ή στην ηλικία.

Με βάση το βάρος, η μέθοδος συντήρησης υγρών των Holliday-Segar¹¹² συνιστά την πρόσληψη 100 mL/kg σωματικού βάρους για παιδιά που ζυγίζουν 1-10 κιλά, 1000 mL + 50 mL για κάθε κιλό πάνω από τα 10 για παιδιά που ζυγίζουν 10-20 κιλά και 1500 mL + 20 mL για κάθε κιλό πάνω από τα 20 για παιδιά και ενήλικες που ζυγίζουν πάνω από 20 κιλά.

Με βάση την ηλικία, οι αναφορικές τιμές ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης σε υγρά είναι 1,2 λίτρα (περίπου 5 φλιτζάνια) για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 4-8 ετών, 1,8 λίτρα (περίπου 8 φλιτζάνια) για αγόρια ηλικίας 9-13 ετών, 2,6 λίτρα (περίπου 11 φλιτζάνια) για αγόρια ηλικίας 14-18 ετών και 3,0 λίτρα (περίπου 13 φλιτζάνια) για άνδρες ηλικίας 19 ετών και άνω.

Ιχνοστοιχεία

Η συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη ανάλογα με την ηλικία¹¹³ θα πρέπει να τηρείται, εκτός από την περίπτωση έλλειψης βιταμίνης D, η οποία ορίζεται ως τιμή 25-υδροξυβιταμίνης D χαμηλότερη από 30.0 ng/mL. Σε περίπτωση που η θερμιδική πρόσληψη είναι χαμηλή, είναι απαραίτητη η χορήγηση πολυβιταμινών ή συμπληρωμάτων μεταλλικών στοιχείων.

Αναζήτηση στρατηγικής και επιλογή κριτηρίων

Πραγματοποιήσαμε έρευνα στις βάσεις δεδομένων Medline, Embase, Web of Science, και Cochrane Library αναζητώντας αξιολογημένα από ομότιμους άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα τα οποία να έχουν δημοσιευτεί από την 1η Ιανουαρίου 2006 μέχρι την 30η Σεπτεμβρίου 2013 για τα οκτώ προϋπάρχοντα θέματα και από την 1η Ιανουαρίου 1990 μέχρι την 30η Σεπτεμβρίου 2013 για τα τρία νέα θέματα. Η βιβλιογραφική έρευνα πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τους όρους αναζήτησης «Duchenne» ή «μυϊκή δυστροφία» ή και τους δύο μαζί, σε συνδυασμό με έναν από του 626 όρους αναζήτησης (παράρτημα). Η βιβλιογραφική έρευνα εντόπισε 1215 άρθρα μετά την αφαίρεση των επαναλήψεων. Έρευνες, μετα-αναλύσεις, σειρές και αναφορές περιστατικών, μελέτες ζωικών μοντέλων και άρθρα που αναφέρονταν σε μη σχετικές ασθένειες ή αποκλειστικά στη μυϊκή δυστροφία Becker αποκλείστηκαν μετά από περαιτέρω έρευνα. Από τα 672 εναπομείναντα άρθρα, η διευθύνουσα επιτροπή εξέτασε 430 άρθρα που ήταν ενδεχομένως σχετικά με την αναθεώρηση των προτύπων φροντίδας. Στη συνέχεια τα μέλη της διευθύνουσας επιτροπής προχώρησαν στον χαρακτηρισμό καθενός από αυτά χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια: (1) συνάδει με τα υπάρχοντα πρότυπα φροντίδας, (2) αντικρούει τα υπάρχοντα πρότυπα φροντίδας, (3) απαιτεί αναθεώρηση των προτύπων φροντίδας ή (4) παρουσιάζει υποσχόμενη έρευνα. Τα άρθρα που χαρακτηρίστηκαν ως απαραίτητα για την αναθεώρηση χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να δημιουργηθούν κλινικά σενάρια σύμφωνα με τη Μέθοδο Καταλληλότητας του Ιδρύματος RAND Corporation και του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας (UCLA). Ειδικό στο αντικείμενο του θέματος, με τη συμβολή του RTI International, ανανέωναν συνεχώς τις αναφορές κατά την περίοδο δημιουργίας του κειμένου. Πριν από τη δημοσίευση πραγματοποιήθηκε μια ανανεωμένη

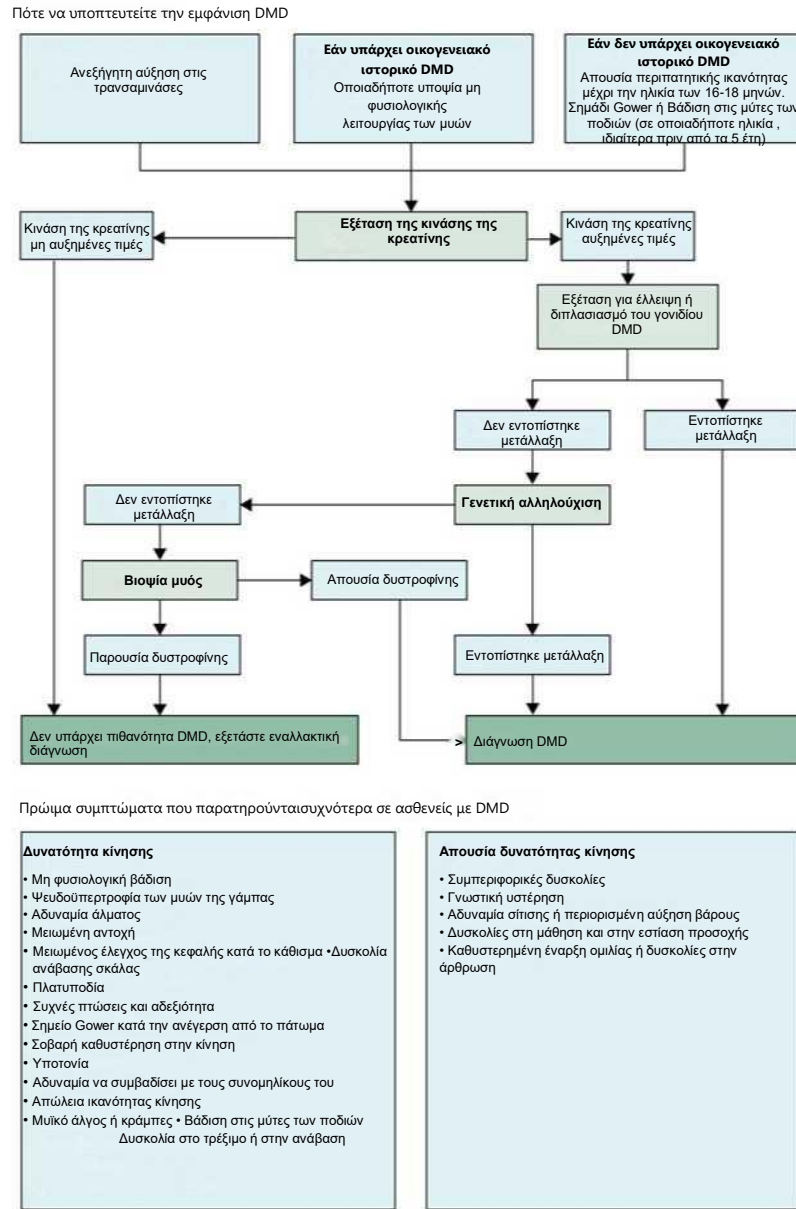
βιβλιογραφική έρευνα για την αναζήτηση άρθρων που δημοσιεύτηκαν ανάμεσα στην 1η Οκτώβρη 2013 και την 31η Ιουλίου 2017, στην οποία εντοπίστηκαν 880 άρθρα. Οι πρόεδροι της επιτροπής εξέτασαν 115 άρθρα που ήταν ενδεχομένως σχετικά με την αναθεώρηση των προτύπων φροντίδας και ανανέωσαν τις αναφορές και το κείμενο όπως κρίθηκε απαραίτητο.

	Stage 1: At diagnosis	Stage 2: Early ambulatory	Stage 3: Late ambulatory	Stage 4: Early non-ambulatory	Stage 5: Late non-ambulatory
Neuromuscular management	Lead the multidisciplinary clinic; advise on new therapies; provide patient and family support, education, and genetic counselling	Assess function, strength, and range of movement at least every 6 months to define stage of disease			Help navigate end-of-life care
	Ensure immunisation schedule is complete	Initiate and manage use of glucocorticosteroids			
	Discuss use of glucocorticosteroids				
	Refer female carriers to cardiologist				
Rehabilitation management	Provide comprehensive multidisciplinary assessments, including standardised assessments, at least every 6 months	Provide direct treatment by physical and occupational therapists, and speech-language pathologists, based on assessments and individualised to the patient	Continue all previous measures; provide mobility devices, seating, supported standing devices, and assistive technology; assist in pain and fracture prevention or management; advocate for funding, access, participation, and self-actualisation into adulthood		
	Assist in prevention of contracture or deformity, overexertion, and falls; promote energy conservation and appropriate exercise or activity; provide orthoses, equipment, and learning support				
Endocrine management	Measure standing height every 6 months	Assess pubertal status every 6 months starting by age 9 years			
	Assess non-standing growth every 6 months	Provide family education and stress dose steroid prescription if on glucocorticosteroids			
Gastrointestinal and nutritional management	Include assessment by registered dietitian nutritionist at clinic visits (every 6 months); initiate obesity prevention strategies; monitor for overweight and underweight, especially during critical transition periods	Assess swallowing dysfunction, constipation, gastro-oesophageal reflux disease, and gastroparesis every 6 months	Initiate annual discussion of gastrostomy tube as part of usual care		
	Provide annual assessments of serum 25-hydroxyvitamin D and calcium intake				
Respiratory management	Provide spirometry teaching and sleep studies as needed (low risk of problems)	Assess respiratory function at least every 6 months		Initiate use of lung volume recruitment	Begin assisted cough and nocturnal ventilation
	Ensure immunisations are up to date: pneumococcal vaccines and yearly inactivated influenza vaccine				Add daytime ventilation
Cardiac management	Consult cardiologist; assess with electrocardiogram and echocardiogram* or cardiac MRI†	Assess cardiac function annually; initiate ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers by age 10 years	Assess cardiac function at least annually, more often if symptoms or abnormal imaging are present; monitor for rhythm abnormalities		
			Use standard heart failure interventions with deterioration of function		
Bone health management		Assess with lateral spine x-rays (patients on glucocorticosteroids: every 1-2 years; patients not on glucocorticosteroids: every 2-3 years)			
		Refer to bone health expert at the earliest sign of fracture. (Genant grade 1 or higher vertebral fracture or first long-bone fracture)			
Orthopaedic management	Assess range of motion at least every 6 months	Monitor for scoliosis annually	Monitor for scoliosis every 6 months		
	Refer for orthopaedic surgery if needed (rarely necessary)	Refer for surgery on foot and Achilles tendon to improve gait in selected situations	Consider intervention for foot position for wheelchair positioning; initiate intervention with posterior spinal fusion in defined situations		
Psychosocial management	Assess mental health of patient and family at every clinic visit and provide ongoing support	Assess educational needs and available resources (individualised education programme, 504 plan); assess vocational support needs for adults			
	Provide neuropsychological evaluation/interventions for learning, emotional, and behavioural problems	Promote age-appropriate independence and social development			
Transitions	Engage in optimistic discussions about the future, expecting life into adulthood	Foster goal setting and future expectations for adult life; assess readiness for transition (by age 12 years)	Initiate transition planning for health care, education, employment, and adult living (by age 13-14 years); monitor progress at least annually; enlist care coordinator or social worker for guidance and monitoring		
			Provide transition support and anticipatory guidance about health changes		

Εικόνα 1 Συνολική φροντίδα ατόμων που πάσχουν από μυϊκή δυστροφία Duchenne

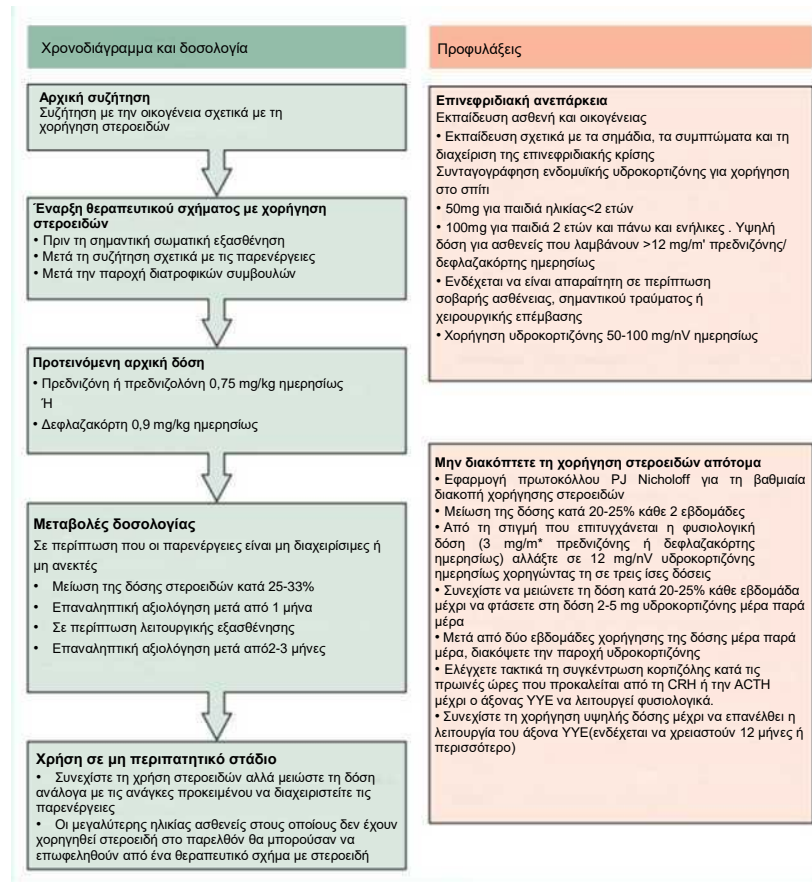
Η φροντίδα για τους ασθενείς που πάσχουν από μυϊκή δυστροφία Duchenne παρέχεται από μία διεπιστημονική ομάδα επαγγελματιών του τομέα της ιατρικής περίθαλψης, στην οποία επικεφαλής ιατρός είναι ο ειδικός νευρομυολόγος. Η εικόνα περιλαμβάνει αξιολογήσεις και παρεμβάσεις σχετικά με όλα τα στάδια και τα θέματα που αφορούν την ασθένεια και καλύπτονται σε αυτήν την τριμερή μελέτη.

* Ηχοκαρδιογράφημα για ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή νεότερους. Καρδιακή μαγνητική τομογραφία για ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών.



Εικόνα 2 Διάγνωση της Μυϊκής Δυστροφίας Duchenne

Η περιγραφή των πρώιμων σημαιδίων και συμπτωμάτων της DMD: Ciafaloni και συνεργάτες¹⁸
 DMD (Duchenne muscular dystrophy)= Μυϊκή Δυστροφία Duchenne

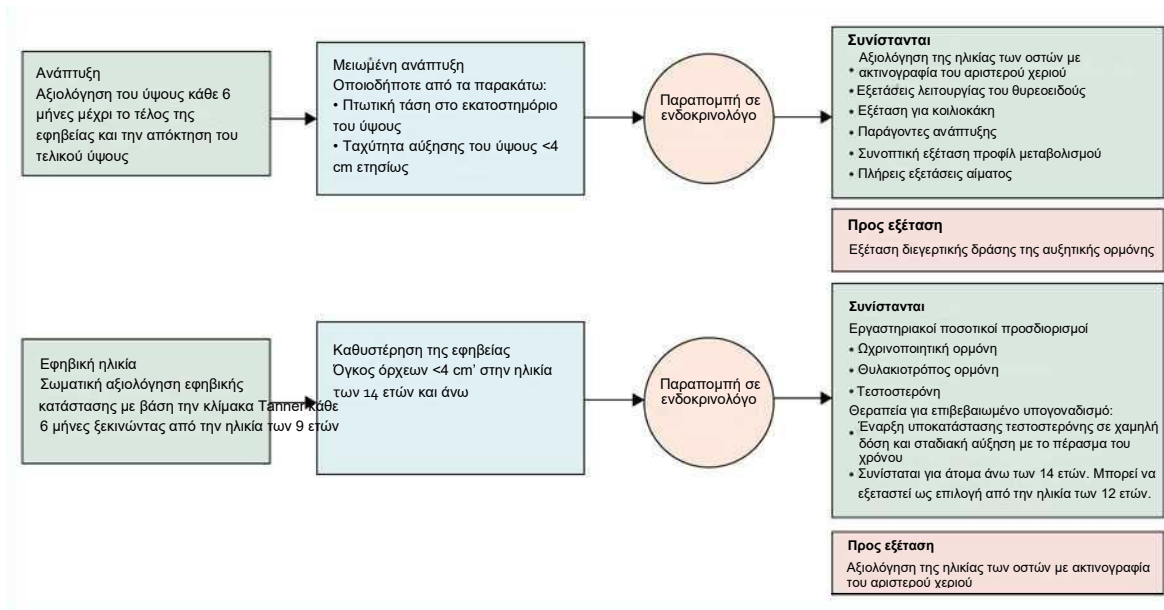


Εικόνα 3 Πρότυπα φροντίδας για έναρξη χορήγησης και χρήση γλυκοκορτικοειδών (στεροειδών) σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne

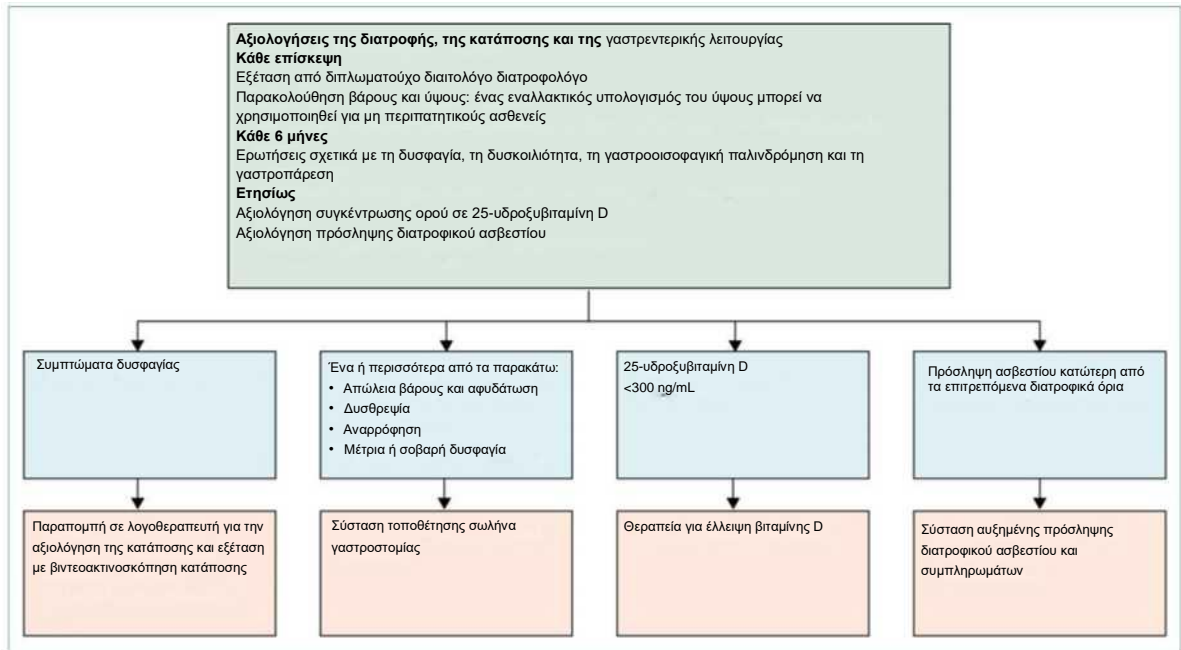
ACTH (adrenocorticotrophic hormone) = αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη

CRH (corticotropin-releasing hormone) = ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης

HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) = υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια

**Εικόνα 4**

Αξιολογήσεις και παρεμβάσεις σχετικά με τη μειωμένη ανάπτυξη και την καθυστέρηση της εφηβείας σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne.

**Εικόνα 5**

Αξιολογήσεις και παρεμβάσεις σχετικά με τη διαχείριση της διατροφής, της κατάποσης και της γαστρεντερικής λειτουργίας σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne.

