

Τμήμα Υγείας και Κοινωνικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ - Δημόσια Πρόσβαση

Κείμενο προς δημοσίευση

Lancet Neurol. Κείμενο προς δημοσίευση, διαθέσιμο στη βάση δεδομένων της PMC, 18 Απριλίου 2018

Δημοσιεύτηκε στην τελική του μορφή ως:

Lancet Neurol. 2018 Απρίλιος; 17(4): 347-361. κωδικός αναγνώρισης :10.1016/S1474-4422(18)30025-5.

Διάγνωση και διαχείριση της μυϊκής δυστροφίας Duchenne, μέρος 2ο: διαχείριση της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, της υγείας των οστών και της ορθοπεδικής λειτουργίας

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. Benjamin A Alman, MD,

Τμήμα Ορθοπεδικής Χειρουργικής, Σχολή Ιατρικής και Συστήματος Υγείας Πανεπιστημίου DHBe, Durham, NC, ΗΠΑ

Καθηγ. Susan D Arkon,

Τμήμα Ιατρικής Αποκατάστασης, Παιδιατρικό Νοσοκομείο του Seattle, Seattle, WA, ΗΠΑ

Angela Blackwell, MPH,

RTI International, Research Triangle Park, NC, 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 του 1ου μέρους της παρούσας Μελέτης

Αναζητήστε το Διαδίκτυο το παράρτημα Δήλωση Συμφερόντων

Η DJB παρείχε συμβουλευτικές υπηρεσίες επί πληρωμή στη Hill-Rom Corporation και έχει κατοχυρώσει διπλώματα ευρεσιτεχνίας στις ΗΠΑ (8651107, 8844530, και 9795752) που αφορούν αναπνευστικές συσκευές, καθώς και σχετικά διεθνή διπλώματα ευρεσιτεχνίας και αιτήσεις για τη χορήγηση αυτών. Η KB παρείχε συμβουλευτικές υπηρεσίες στις Solid Ventures, Catabasis, LGC Ltd, Bristol Myers Squibb, PTC therapeutics, GLC Research, Eli Lilly και Publicis Life Brands Resolute. Έχει λάβει επιχορήγηση από την PTC Therapeutics. Η SDA είναι κύριος ερευνητής σε πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές που επιχορηγούνται από την PTC Therapeutics και τη Sarepta Pharmaceuticals. Η LEC έχει λάβει προσωπικές αμοιβές για ομιλία και συμμετοχή σε έρευνα που υποστηρίζεται από την Genzyme Corporation της Sanofi. Έχει συμμετάσχει σε έρευνες με τις CINRG (Cooperative International Neuromuscular Research Group), Enobia Pharma Inc/ Alexion, Robertson Foundation, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Valerion, Pfizer, Prosensa, BioMarin, Ionis, Ultragenyx, Roivant Sciences, Therapeutic Research in Neuromuscular Disorders Solutions, NS Pharma, και Marcus Foundation. Η DRW παρέχει συμβουλευτικές υπηρεσίες επί πληρωμή στη Health Research Inc και στη Marathon Pharmaceuticals. Η LMW έχει λάβει στήριξη και αμοιβή από τη Novartis και την Amgen. Όλοι οι υπόλοιποι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν ανταγωνιστικά συμφέροντα.

Συντελεστές

Οι DJB, KB, CMB, BAA, SDA, AB, LEC, LC, SH, AKO, DWS, JB, DRW και LMW παρείχαν ειδικές επιστημονικές γνώσεις στον σχεδιασμό της εργασίας, στη συλλογή και στην ερμηνεία των δεδομένων, στη μελέτη της βιβλιογραφίας, στη σύνταξη του άρθρου και στην απόφαση δημοσίευσης. Η DJB με τη συμβολή της CMB προχώρησαν στη σύνταξη και στην επιμέλεια του άρθρου και ενέκριναν την τελική εκδοχή του.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον **Συνασπισμό για τα Εμβόλια (IAC)** επισκεφθείτε τη σελίδα

<http://immunize.org/>

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την **Ομάδα Γονέων Παιδιών με Νευρομυϊκές Παθήσεις (PPMD)**

επισκεφθείτε τη σελίδα <http://www.parentprojectmd.org/>

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το **Εθνικό Ινστιτούτο για την Καρδιά, τους Πνεύμονες και το Αίμα**

(NHLBI) επισκεφθείτε τη σελίδα <https://www.nhlbi.nih.gov/>

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την **Διεθνή Εταιρεία Μέτρησης Κλινικής Οστικής Πυκνότητας (ISCD)**

επισκεφθείτε τη σελίδα <https://www.iscd.org/>

Laura E Case, DPT,

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

Καθηγ. Linda Cripe, MD,

Τμήμα Παιδιατρικής, Παιδιατρικό Νοσοκομείο Nationwide, Πανεπιστήμιο Ohio State, Columbus, OH, ΗΠΑ

Stasia Hadjiyannakis, MD,

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

Aaron K Olson, MD,

Τμήμα Παιδιατρικής, Παιδιατρικό Νοσοκομείο του Seattle, WA, ΗΠΑ

Daniel W Sheehan, MD,

Παιδιατρικό Νοσοκομείο John R Oishei, Πανεπιστήμιου Buffalo, The State University of New York, Buffalo, NY, ΗΠΑ

Julie Bolen, PhD,

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

David R Weber, MD,

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

Leanne M Ward, MD, και

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

για την Ομάδα Εργασίας πάνω στα Πρότυπα Φροντίδας DMD*

Περίληψη

Μια συντονισμένη, διεπιστημονική προσέγγιση της φροντίδας είναι απαραίτητη προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη διαχείριση των αρχικών συμπτωμάτων και των δευτερευόντων επιπλοκών της μυϊκής δυστροφίας Duchenne (DMD). Η σύγχρονη παροχή φροντίδας διαμορφώθηκε με τη διαθεσιμότητα πιο ευαίσθητων διαγνωστικών τεχνικών και με την έγκαιρη χρήση θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες δίνουν τη δυνατότητα βελτίωσης της διάρκειας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στο 2ο μέρος αυτής της αναθεώρησης των προτύπων φροντίδας της DMD, παρουσιάζουμε τις τελευταίες προτάσεις που αφορούν στη διαχείριση της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, της υγείας των οστών και της οστεοπόρωσης και στην ορθοπαιδική και χειρουργική διαχείριση αγοριών και ανδρών που πάσχουν από DMD. Επιπλέον, παρέχουμε οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση της καρδιακής λειτουργίας που αφορούν θηλυκού φύλου φορείς μιας μετάλλαξης η οποία μπορεί να προκαλέσει ασθένειες. Τα νέα πρότυπα φροντίδας αναγνωρίζουν τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας χρήσης γλυκοκορτικοειδών στη φυσική πορεία της DMD, καθώς και την ανάγκη για δια βίου παροχή οδηγιών φροντίδας καθώς οι ασθενείς ζουν περισσότερο. Η διαχείριση της DMD μοιάζει έτοιμη να αλλάξει σημαντικά, καθώς εμφανίζονται νέες γενετικές και μοριακές θεραπείες.

Εισαγωγή

Τα πρότυπα φροντίδας του 2010 για τη μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)^{1,2} προάγουν μια διεπιστημονική προσέγγιση στη διαχείριση αυτής της σοβαρής, εξελικτικής νευρομυϊκής ασθένειας. Η συγκεκριμένη τριμερής αναθεώρηση κρίθηκε απαραίτητη εξαιτίας ορισμένων θεμάτων που αφορούν στη σύγχρονη παροχή φροντίδας για την DMD: την αυξημένη πολυπλοκότητα της φροντίδας από υποειδικότητες και την ανάγκη μιας διεπιστημονικής κλινικής ομάδας, τη χρήση πιο ευαίσθητων διαγνωστικών τεχνικών και πιο πρώιμων θεραπευτικών παρεμβάσεων, την επέκταση του προσδόκιμου ζωής, την ανάγκη για δια βίου παροχή οδηγιών φροντίδας και την αναγνώριση ότι η φυσική πορεία της DMD έχει μεταβληθεί εξαιτίας της μακροχρόνιας χρήσης γλυκοκορτικοειδών.³ Τα νέα πρότυπα φροντίδας διαμορφώθηκαν επίσης από την προσδοκία ότι οι αναδυόμενες γενετικές και μοριακές θεραπείες θα αλλάξουν σημαντικά τη φύση της διαχείρισης της DMD στο άμεσο μέλλον.

Το 2014, η διευθύνουσα επιτροπή της Ομάδας Εργασίας πάνω στα Πρότυπα Φροντίδας DMD, συγκέντρωσε ειδικούς από ένα ευρύ φάσμα πεδίων και εντόπισε 11 θέματα τα οποία κρίθηκε ότι έπρεπε να συμπεριληφθούν στην παρούσα αναθεώρηση. Το 2ο μέρος περιλαμβάνει τα πιο πρόσφατα πρότυπα φροντίδας που αφορούν στη διαχείριση της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, της υγείας των οστών και της οστεοπόρωσης και στην ορθοπεδική και χειρουργική διαχείριση. Οι μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) είναι σπάνιες στο πεδίο αυτό, επομένως η καθοδήγηση διαμορφώθηκε μέσω μιας μεθόδου υποβολής ερωτημάτων σε μία ομάδα ειδικών σχετικά με την καταλληλότητα και την αναγκαιότητα συγκεκριμένων αξιολογήσεων και παρεμβάσεων, με τη χρήση κλινικών σεναρίων. Αυτή η μεθοδολογία σχεδιάστηκε προκειμένου να δημιουργηθεί μια στοιχειώδης εργαλειοθήκη που αφορά στην φροντίδα της DMD. Συστήνονται αποκλειστικά αξιολογήσεις και παρεμβάσεις που έχουν κριθεί τόσο κατάλληλες όσο και απαραίτητες. Η πλήρης περιγραφή των μεθόδων παρέχεται στο 1ο μέρος της αναθεώρησης και στο παράρτημα.

Η Εικόνα 1 στο 1ο μέρος παρέχει μια σύντομη επισκόπηση των αξιολογήσεων και των παρεμβάσεων που αφορά το σύνολο των θεμάτων, οργανωμένη με βάση τα στάδια της ασθένειας. Σκοπός της είναι να χρησιμοποιηθεί ως ένα οδηγός τσέπης για τη συνολική διαχείριση της ασθένειας.

Διαχείριση της αναπνευστικής λειτουργίας

Οι αναπνευστικές επιπλοκές αποτελούν ένα από τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας των ατόμων με DMD. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν κόπωση των αναπνευστικών μυών, απόφραξη λόγω έκκρισης βλέννας, ατελεκτασία, πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, οι ασθενείς κινδυνεύουν από σοβαρή δύσπνοια, μακροχρόνια παραμονή στο νοσοκομείο εξαιτίας ατελεκτασίας ή πνευμονίας και θάνατο λόγω αναπνευστικής ανακοπής ή καρδιακής αρρυθμίας που οφείλεται σε αναπνευστικά προβλήματα.

Η προληπτική προσέγγιση της διαχείρισης περιλαμβάνει την παρακολούθηση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών και την έγκαιρη χρήση μεθόδων προσαύξησης του όγκου της εισπνοής, συσκευών υποβοήθησης βήχα, υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας και επακόλουθο αερισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι συγκεκριμένες θεραπείες μπορούν να συμβάλλουν στον περιορισμό των αναπνευστικών επιπλοκών, να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής και να παρατείνουν τον χρόνο επιβίωσης.^{4,7-10} Οι ασθενείς θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιούν όλες ή τις περισσότερες από αυτές τις θεραπείες μέχρι την ηλικία των 18-21 ετών, προτού η παροχή αναπνευστικής φροντίδας μεταφερθεί από τους παιδίατρους στους παρόχους υγείας ενηλίκων.

Η εφαρμογή προτύπων και οδηγιών αναπνευστικής φροντίδας^{1,2,11-15} απαιτεί την σύσταση μιας διεπιστημονικής ομάδας - η οποία θα περιλαμβάνει ιατρούς, αναπνευστικούς θεραπευτές (ή φυσιοθεραπευτές σε ορισμένα συστήματα υγείας), καθώς και παρόχους κατ' οίκον φροντίδας - η οποία θα εκτελεί ελέγχους της αναπνευστικής λειτουργίας και μελέτες ύπνου και θα εφαρμόζει και θα διαχειρίζεται τη διαδικασία προσαύξησης του όγκου εισπνοής,¹⁶ τις χειροκίνητες και

μηχανικές συσκευές υποβοήθησης βήχα,^{5,17} τον μη επεμβατικό αερισμό και τον επεμβατικό αερισμό μέσω τραχειοστομίας. Οι αποφάσεις που αφορούν στη διαχείριση της αναπνευστικής λειτουργίας θα πρέπει να λαμβάνονται συνυπολογίζοντας τις υπόλοιπες σωματικές λειτουργίες του ασθενή, ιδιαίτερα την καρδιακή λειτουργία.^{10,18}

Στην παρούσα αναθεώρηση, προτείνουμε ψηλότερα όρια αναπνευστικής λειτουργίας (π.χ. χαμηλότερα επίπεδα αναπνευστικής δυσλειτουργίας) για την έναρξη χρήσης συσκευών υποβοήθησης βήχα και υποβοηθούμενου αερισμού σε σύγκριση με αυτά που προτεινόταν στα πρότυπα φροντίδας του 2010. Τα νέα κριτήρια έχουν ως στόχο μια πιο προληπτική χρήση των συγκεκριμένων παρεμβάσεων, με την πιθανότητα η θεραπεία να ξεκινάει σε ελαφρώς νεότερους ασθενείς.

Περιπατητικό στάδιο

Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται διαγνωστικοί έλεγχοι και θεραπείες για άτομα που πάσχουν από DMD για κάθε στάδιο της ασθένειας. Η σπυρομέτρηση θα πρέπει να ξεκινάει όταν ο ασθενής είναι 5-6 ετών. Η συνεχής παρακολούθηση της πνευμονικής λειτουργίας είναι καθοριστική για τη διαχείριση της αναπνευστικής λειτουργίας. Κανονικά, η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) αυξάνεται με την ανάπτυξη του ατόμου, έως ότου αυτό περνάει στο μη περιπατητικό στάδιο. Η FVC φτάνει στο ανώτατο επίπεδο, παραμένει σταθερή για ένα διάστημα και στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά.¹⁹⁻²¹ Η μείωση της FVC μπορεί να επέλθει χωρίς να παρουσιαστεί δύσπνοια και να μην αναγνωριστεί εκτός και αν η πνευμονική λειτουργία μετριέται τακτικά. Σε μία ευρεία μελέτη κοόρτης σε αγόρια που δεν είχαν υποστεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή, αποδείχθηκε ότι η ηλικία απώλειας της περιπατητικής ικανότητας συνέβαλε στην πρόβλεψη της ηλικίας κατά την οποία θα επέλθει το ανώτατο επίπεδο FVC, της απόλυτης τιμής της FVC και του ρυθμού της επακόλουθης μείωσης.¹⁹ Για παράδειγμα, η πρόωμη απώλεια της περιπατητικής ικανότητας συνδέθηκε με την πρόωμη προσέγγιση του ανώτατου επιπέδου FVC, τη χαμηλότερη τιμή και την ταχύτερη μείωση της τιμής της σε σύγκριση με την ύστερη απώλεια της περιπατητικής ικανότητας. Ωστόσο, επειδή ο ρυθμός μεταβολής της FVC με τον χρόνο μπορεί να διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, η κατ' εξακολούθηση μέτρηση των τιμών της είναι απαραίτητη προκειμένου να προσδιοριστεί ο αναπνευστικός φαινότυπος και η αναπνευστική πορεία του κάθε ατόμου.

Οι μελέτες ύπνου μέσω της μεθόδου της καπνογραφίας ενδέχεται να είναι απαραίτητες κατά το περιπατητικό στάδιο, ιδιαίτερα για άτομα που παρουσίασαν αύξηση βάρους εξαιτίας της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και για άτομα με συμπτώματα διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι μελέτες ύπνου μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική μέθοδος παρακολούθησης της αναπνευστικής κατάστασης σε άτομα που δεν μπορούν να συνεργαστούν στη διενέργεια ελέγχων πνευμονικής λειτουργίας.

Άτομα που πάσχουν από DMD θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοποίηση κάθε χρόνο με τη χορήγηση του αδρανικοποιημένου εμβολίου της γρίπης (σε ενέσιμη μορφή και όχι ως ρινικό εναιώρημα που περιέχει ζωντανό εξασθενημένο ιό) και των εμβολίων του πνευμονιόκοκκου (τύποι PCV13 και PPSV23), σύμφωνα με τις οδηγίες που είναι διαθέσιμες από το Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Νοσημάτων των ΗΠΑ,²² από άλλους δημόσιους φορείς του τομέα της υγείας όπως ο Συνασπισμός για τα Εμβόλια²³ και η Ομάδα Γονέων Παιδιών με Νευρομυϊκές Παθήσεις.²⁴

Οι ασθενείς και οι πάροχοι φροντίδας θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τις αναπνευστικές επιπλοκές κατά το περιπατητικό στάδιο της DMD προκειμένου να προετοιμαστούν για τις μελλοντικές ιατρικές επιπλοκές και θεραπείες.

Πρώιμο μη περιπατητικό στάδιο

Η ανάγκη αναπνευστικών παρεμβάσεων προκύπτει κυρίως μετά την απώλεια της περιπατητικής ικανότητας (εικόνα 1). Η FVC σε καθιστή θέση (εκφρασμένη τόσο ως απόλυτη τιμή όσο και ως ποσοστό που προβλέπεται με βάση το άνοιγμα των χεριών ή το μήκος της ωλένης), η μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική πίεση, η μέγιστη ροή βήχα και ο κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα μέσω παλμικής οξυμετρίας (SpO₂) θα πρέπει να μετριοούνται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες σε όλα τα μη περιπατητικά άτομα. Επιπλέον, η τελοεκπνευστική ή η διαδερμική

πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα ($p_{a}CO_2$ ή $p_{t}CO_2$, αντίστοιχα) θα πρέπει να μετριοούνται κάθε 6 μήνες ή κάθε φορά που η SpO_2 είναι 95% ή χαμηλότερη στον αέρα του δωματίου, όταν είναι διαθέσιμος ο απαραίτητος εξοπλισμός.

Καθώς η ζωτική χωρητικότητα μειώνεται, οι ασθενείς με DMD αναπτύσσουν δύσκαμπτο, μη ευένδοτο θωρακικό τοίχωμα και περιορισμένο όγκο εισπνοής. Προκειμένου να διατηρηθεί η ευκαμψία του πνεύμονα όταν η FVC προβλέπεται 60% ή λιγότερο ενδείκνυται η μέθοδος αύξησης του πνευμονικού όγκου μέσω χειροκίνητου αυτοδιατεινόμενου ασκού αερισμού ή μηχανικής συσκευής εισροής - αποβολής αέρα προκειμένου να επιτυγχάνεται η βαθιά διόγκωση των πνευμόνων μία ή δύο φορές ημερησίως.²⁵⁻²⁷

Κατά το πρώιμο μη περιπατητικό στάδιο, ορισμένα άτομα με DMD χρειάζεται να υποστούν χειρουργική επέμβαση για να αντιμετωπιστεί η εξέλιξη της σκολίωσης.²⁸ Οι προγενέστερα δημοσιευμένες οδηγίες εξετάζουν τη διαχείριση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών που υπόκεινται σε χειρουργείο, συμπεριλαμβανομένων των ενδείξεων για προεγχειρητική εκπαίδευση στη χρήση συσκευών υποβοήθησης βήχα και μη επεμβατικών συσκευών αερισμού.¹³ Όσον αφορά σε ασθενείς με διανοητική αναπηρία ή οι οποίοι δεν είναι ικανοί να εκτελέσουν αξιόπιστα τον έλεγχο πνευμονικής λειτουργίας, ενδεχομένως να αποδειχθεί βοηθητική η προεγχειρητική πολυπνογραφία.

Ωριμο μη περιπατητικό στάδιο

Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται στο μη περιπατητικό στάδιο, τα άτομα που πάσχουν από DMD αναπτύσσουν αδυναμία παραγωγής βρογχικών εκκρίσεων, κάτι που συνεπάγεται κίνδυνο ατελεκτασίας, πνευμονίας, αναντιστοιχίας αερισμού - αιμάτωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα κατά την εμφάνιση λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χρήση χειροκίνητης ή μηχανικής συσκευής υποβοήθησης βήχα, η οποία ενδείκνυται όταν η FVC είναι χαμηλότερη από 50%, όταν η μέγιστη ροή βήχα είναι χαμηλότερη από 270 L/ min ή όταν η μέγιστη εκπνευστική πίεση είναι χαμηλότερη από 60cm H₂O (εικόνα 1).²⁹⁻³¹

Συνιστάται να υπάρχει στο σπίτι ένα παλμικό οξύμετρο για άτομα που χρησιμοποιούν συσκευή υποβοήθησης βήχα κατά την εμφάνιση λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Όταν η SpO_2 είναι χαμηλότερη από 95% στον αέρα του δωματίου, η συχνότητα εφαρμογής της συσκευής υποβοήθησης βήχα θα πρέπει να αυξηθεί, προκειμένου να αποτραπούν και να αντιμετωπιστούν η απόφραξη λόγω έκκρισης βλέννας, η ατελεκτασία και η πνευμονία. Συνιστάται επίσης η έναρξη χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας σε περιπτώσεις οξέων αναπνευστικών ασθενειών όταν τα άτομα παρουσιάζουν τρία από τα πέντε παρακάτω σημάδια πνευμονίας: πυρετό, αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή αυξημένη συγκέντρωση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, παραγωγή πτυέλων, πνευμονική διήθηση που να φαίνεται σε ακτινογραφία θώρακος, υποξαιμία ή αναπνευστική δυσχέρεια.

Κατά το ώριμο μη περιπατητικό στάδιο, τα άτομα με DMD χρειάζονται υποβοηθούμενο αερισμό προκειμένου να παραταθεί η διάρκεια ζωής τους.³² Οι αναπνευστικές συσκευές θα πρέπει να διαθέτουν λειτουργία εφεδρικού ρυθμού αναπνοής προκειμένου αποτραπεί η πιθανότητα άπνοιας. Οι ενδείξεις που καταδεικνύουν την ανάγκη χρήσης υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας περιλαμβάνουν σημάδια και συμπτώματα υποαερισμού ή διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο, ανεξάρτητα από το επίπεδο της πνευμονικής λειτουργίας. Στα σχετικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται η κόπωση, η δύσπνοια, οι πρωίνοι ή συνεχείς πονοκέφαλοι, οι συχνές νυχτερινές αφυπνίσεις ή η δυσκολία στο ξύπνημα, η υπερυπνία, η δυσκολία συγκέντρωσης, οι αφυπνίσεις με δύσπνοια και ταχυκαρδία και οι συχνοί εφιάλτες. Ωστόσο, ορισμένα άτομα παραμένουν ασυμπτωματικά παρά την εμφάνιση υποαερισμού.³³ Για τον λόγο αυτόν, η χρήση συσκευής υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας θα πρέπει να ξεκινά όταν η FVC ενός ασθενή προβλέπεται να είναι χαμηλότερη από 50%, ή όταν η απόλυτη τιμή της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης είναι χαμηλότερη από 60 cm H₂O. Θα πρέπει επίσης να ξεκινά όταν το άτομο είναι ξυπνητό και, εξαιτίας του υποαερισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας, όταν ισχύει οποιοδήποτε από τα παρακάτω: η τιμή $p_{t}CO_2$ ή $p_{a}CO_2$ είναι ανώτερη από 45 mm Hg, η μερική πίεση του διοξειδίου του

άνθρακα (pCO) του αρτηριακού, φλεβικού ή τριχοειδικού αίματος είναι ανώτερη από 45 mm Hg, ή η αρχική τιμή SpO₂ είναι χαμηλότερη από 95% στον αέρα του δωματίου (εικόνα 1).³³⁻³⁸

Ο αερισμός κατά τη διάρκεια της νύχτας ενδείκνυται επίσης για άτομα με μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις μελέτες ύπνου, μεταξύ αυτών στην ολονύκτια οξυμετρία, στον συνδυασμό οξυμετρίας - καπνογραφίας και στην πολυϋπνογραφία σε συνδυασμό με καπνογραφία. Τα μη περιπατητικά άτομα με συμπτώματα διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο θα πρέπει να υπόκεινται σε μελέτες ύπνου μία φορά τον χρόνο, εφόσον αυτό είναι δυνατό. Τα αποτελέσματα των μελετών ύπνου που καταδεικνύουν την ανάγκη παροχής υποβοηθούμενου αερισμού είναι οι τιμές p_etCO₂ ή p_tcCO₂ άνω των 50 mm Hg για τουλάχιστον 2% του χρόνου ύπνου, μια συνδεδεμένη με τον ύπνο αύξηση των τιμών p_etCO₂ ή p_tcCO₂ της τάξης των 10 mm Hg πάνω από την αρχική τιμή αφύπνισης για τουλάχιστον 2% του χρόνου ύπνου, μια τιμή SpO₂ της τάξης του 88% ή λιγότερο για τουλάχιστον 2% του χρόνου ύπνου ή για τουλάχιστον 5 συνεχόμενα λεπτά, ή ένας δείκτης άπνοιας - υπόπνοιας πέντε συμβάντων ανά ώρα ή περισσότερων.^{37,39} Επειδή οι ασθενείς με DMD αναπόφευκτα χρειάζονται υποβοηθούμενο αερισμό προκειμένου να αντιμετωπίσουν τον υποαερισμό, ο μη επεμβατικός υποβοηθούμενος αερισμός (αντί για τη συνεχή θετική πίεση αεραγωγών σε σταθερό επίπεδο) αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για άτομα με DMD που παρουσιάζουν αποφρακτική άπνοια του ύπνου.

Ο μη επεμβατικός αερισμός μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια και μετά από διαδικασίες που περιλαμβάνουν αναισθησία ή νάρκωση και, σε συνδυασμό με την υποβοηθούμενη παραγωγή βρογχικών εκκρίσεων, για την αποσωλήνωση ατόμων που τους παρέχεται μηχανικός αερισμός για την αντιμετώπιση αναπνευστικών λοιμώξεων.⁴⁰ Στην περίπτωση της DMD, η υποξαιμία οφείλεται συνήθως σε υποαερισμό, ατελεκτασία ή πνευμονία. Επομένως, η συμπληρωματική οξυγονοθεραπεία δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνη της. Σε συνδυασμό με τον υποβοηθούμενο αερισμό και την υποβοηθούμενη παραγωγή βρογχικών εκκρίσεων, η οξυγονοθεραπεία μπορεί να είναι ασφαλής, ειδικά όταν το επίπεδο CO₂ του αίματος παρακολουθείται.

Παράλληλα με την εξασθένιση της πνευμονικής λειτουργίας, οι ασθενείς αναπτύσσουν συμπτώματα υποαερισμού όπως η δύσπνοια, η κόπωση και η δυσκολία συγκέντρωσης, παρά τη χρήση συσκευών υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Όσοι από αυτούς παρουσιάζουν πολύ χαμηλές τιμές FVC (<680 mL σε μία μελέτη⁴¹) ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου. Έτσι, συχνά οι ασθενείς επεκτείνουν από μόνοι τους τη χρήση του υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας, εφαρμόζοντάς τον τελικά μέχρι και 24 ώρες το 24ωρο. Οι ενδείξεις που καταδεικνύουν την ανάγκη χρήσης υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Οι επιλογές συνεχούς μη επεμβατικού αερισμού περιλαμβάνουν επιστόμια ή τις αποκαλούμενες συσκευές στοματικού αερισμού φορητού όγκου για χρήση κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα οποία εναλλάσσονται με τον ρινικό αερισμό με συσκευές διαφραγματικής πίεσης για χρήση κατά τη διάρκεια της νύχτας. Εναλλακτικά, η επιλογή ρινικού αερισμού με συσκευές διαφραγματικής πίεσης 24 ώρες το 24ωρο μπορεί να αποβεί αποτελεσματική και ικανοποιητικά ανεκτή.^{7,9,42} Οι συγκεκριμένες συσκευές θα πρέπει να διαθέτουν εσωτερική μπαταρία προκειμένου να παρέχουν ασφάλεια και να είναι φορητές.

Το αν στα άτομα που πάσχουν από DMD θα πρέπει να χορηγείται αερισμός μέσω τραχειοστομίας ή μέσω μη επεμβατικών μεθόδων είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν τον παράγοντα του χρόνου χρήσης της συσκευής αερισμού (π.χ. 16 ώρες την ημέρα ή περισσότερο) ως ένδειξη για τη διενέργεια τραχειοστομίας.⁴³⁻⁴⁵ Ωστόσο, η κλινική εμπειρία υποστηρίζει τη χρήση συσκευών μη επεμβατικού υποβοηθούμενου αερισμού για μέχρι και 24 ώρες το 24ωρο.^{7,42,46} Υποστηρίζουμε σθεναρά τη χρήση μη επεμβατικού αερισμού στην πλειονότητα των κλινικών καταστάσεων. Οι ενδείξεις για τη διενέργεια τραχειοστομίας σύμφωνα με εμάς παρουσιάζονται στην εικόνα 1 και περιλαμβάνουν την προτίμηση του ασθενή, την αδυναμία χρήσης μη επεμβατικού αερισμού, τις τρεις αποτυχημένες απόπειρες αποσωλήνωσης κατά τη διάρκεια σοβαρής ασθένειας παρά τη βέλτιστη χρήση μη επεμβατικού αερισμού και μηχανικής συσκευής υποβοήθησης βήχα προκειμένου να αποτραπεί η αναρρόφηση των εκκρίσεων στους πνεύμονες εξαιτίας της εξασθένισης των προμηκικών μυών. Συνολικά, η απόφαση εξαρτάται από τις προτιμήσεις και την κλινική πορεία κάθε ατόμου, από τις ικανότητες και τις συνήθειες πρακτικές που εφαρμόζουν οι ιατροί του, από τα τοπικά πρότυπα φροντίδας και από τη διαθεσιμότητα των οικιακών πόρων, όπως η παροχή νοσηλευτικών υπηρεσιών κατά τη διάρκεια της νύχτας.⁴⁷ Η χρήση μη επεμβατικών αναπνευστικών βοηθημάτων είναι δύσκολη

όταν τα άτομα σε εξαιρετικά προχωρημένο στάδιο DMD πάσχουν από οξείες αναπνευστικές ασθένειες και όταν παρουσιάζουν χρόνια δυσκολία στην κατάποση της σιέλου.

Ο συνεχής αερισμός παρέχει μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, επομένως μια εφεδρική συσκευή αερισμού και μια χειροκίνητη συσκευή ανάνηψης θα πρέπει να είναι διαθέσιμες σε περίπτωση δυσλειτουργίας της κύριας συσκευής. Θα πρέπει επίσης να υπάρχουν διαθέσιμες μπαταρίες καθώς και γεννήτρια προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση διακοπής ρεύματος. Η συσκευή αερισμού και οι μπαταρίες θα πρέπει να συνδέονται στο αναπηρικό αμαξίδιο του ασθενή προκειμένου να παρέχεται κινητικότητα και ποιότητα ζωής. Όταν είναι δυνατό, η παρουσία μιας νυχτερινής νοσοκόμας μπορεί να μειώσει αισθητά τον κίνδυνο πιθανώς καταστροφικών ιατρικών συμβάντων, όπως η απόφραξη της τραχείας λόγω έκκρισης βλέννας.

Διαχείριση καρδιακής λειτουργίας

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αποτελούν ένα από τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας των ατόμων με DMD που συνδέονται με την ασθένεια.⁴⁸ Η έλλειψη δυστροφίνης στην καρδιά εκδηλώνεται ως μυοκαρδιοπάθεια. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, το μυοκάρδιο δεν καταφέρνει να καλύψει τις σωματικές ανάγκες και αναπτύσσεται κλινική καρδιακή ανεπάρκεια. Το μη λειτουργικό μυοκάρδιο κινδυνεύει από απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες.⁴⁹

Ιστορικά, τα άτομα που πάσχουν από DMD δεν παραπέμπονται σε ειδικό καρδιολόγο παρά κατά τα προχωρημένα στάδια της ασθένειας, κάτι που συμβάλλει στην απόρροια φτωχών κλινικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η διαχείριση της καρδιακής λειτουργίας έχει αποδειχθεί προβληματική καθώς σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (NYHA) η ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας⁵⁰ ορίζεται με βάση τη μειωμένη αντοχή στην άσκηση, ένα χαρακτηριστικό που στην περίπτωση της DMD απορρέει από τον συνδυασμό εξασθένησης των σκελετικών μυών και της καρδιακής λειτουργίας. Τα σημάδια και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας στο μη περιπατητικό άτομο είναι συχνά ανεπαίσθητα και παραβλέπονται. Η προληπτική στρατηγική πρόωμης διάγνωσης και θεραπείας είναι σημαντική προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η διάρκεια και η ποιότητα ζωής. Η συμβολή καρδιολόγου ο οποίος θα συμμετέχει στη διεπιστημονική ομάδα φροντίδας συνιστάται, δεδομένης της περιπλοκότητας της λήψης αποφάσεων που ενέχεται στη διαχείριση της μυοκαρδιοπάθειας που προκύπτει εξαιτίας της DMD. Ιδανικά, ο καρδιολόγος θα πρέπει να είναι κλινικά εξειδικευμένος στη διάγνωση και στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και της μυοκαρδιοπάθειας που συνδέονται με νευρομυϊκές ασθένειες, και να έχει άμεση πρόσβαση σε υπερσύγχρονη τεχνογνωσία στο πεδίο της μη επεμβατικής απεικόνισης. Μία ομάδα εργασίας ειδικών από το Εθνικό Ινστιτούτο για την Καρδιά, τους Πνεύμονες και το Αίμα (NHLBI) συγκλήθηκε και πρόσφατα δημοσίευσε αναθεωρημένα, συνοπτικά πρότυπα καρδιακής φροντίδας για την περίπτωση της DMD, συμπεριλαμβανοντας σημαντικούς τομείς για μελλοντική έρευνα.⁵¹ Τα βασικά πρότυπα φροντίδας παρουσιάζονται λεπτομερώς παρακάτω και συνοψίζονται στην εικόνα 2.

Περιπατητικό στάδιο και πρώιμο μη περιπατητικό στάδιο

Η βασική καρδιολογική αξιολόγηση περιλαμβάνει προγενέστερο και τρέχον καρδιολογικό ιατρικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό και σωματική εξέταση. Συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μη επεμβατικής απεικόνισης προκειμένου να διαπιστωθεί η αρχική καρδιακή λειτουργία και να γίνει έλεγχος για υποκείμενες ανατομικές ανωμαλίες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή υγεία. Η καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR) αποτελεί τη μη επεμβατική μέθοδο απεικόνισης της επιλογής μας. Ωστόσο, είναι πιθανό τα νεαρά άτομα να αδυνατούν να συνεργαστούν στη διενέργεια της διαδικασίας. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται η διενέργεια ηχοκαρδιογραφήματος τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 6-7 ετών, όταν η CMR μπορεί τυπικά να πραγματοποιηθεί χωρίς αναισθησία. Μέχρι την ηλικία των 10 ετών, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ετήσια καρδιολογική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της μη επεμβατικής απεικόνισης. Μετά την ηλικία των 10 ετών, τα ασυμπτωματικά άτομα θα πρέπει να λαμβάνουν καρδιολογική αξιολόγηση τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης δυσλειτουργίας στην αριστερή κοιλία.

Με την εμφάνιση των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας ή όταν παρατηρηθούν για πρώτη φορά ανωμαλίες στην καρδιολογική απεικόνιση - π.χ. μυοκαρδιακή ίνωση, διεύρυνση ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας - η συχνότητα της αξιολόγησης θα πρέπει να αυξηθεί κατά την κρίση του καρδιολόγου. Η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μη επεμβατικής καρδιολογικής απεικόνισης είναι απαραίτητη πριν από σημαντικές χειρουργικές διαδικασίες, όπως είναι η διόρθωση της σκολίωσης. Η DMD συνδέεται με έναν ιδιαίτερο συνδυασμό κινδύνων που απορρέουν από την αναισθησία, και ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να είναι ενήμερος σχετικά με το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενή.⁵²

Παραδοσιακά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) χρησιμοποιούνταν ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της καρδιοπάθειας που συνδέεται με την DMD. Οι απόψεις δίστανται σχετικά με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ σε πολύ νεαρά (<10 ετών), ασυμπτωματικά άτομα χωρίς ενδείξεις ανωμαλιών στη CMR ή στο ηχοκαρδιογράφημα. Μετά από συζήτηση με την οικογένεια αναφορικά με τα οφέλη και τους κινδύνους, ο καρδιολόγος μπορεί να ξεκινήσει την εφαρμογή της θεραπείας σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η έναρξη χορήγησης αναστολέων ΜΕΑ σε ασυμπτωματικά αγόρια με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας καθώς πλησιάζουν στην ηλικία των 10 ετών μπορεί να βελτιώσει τα μακροπρόθεσμα καρδιολογικά αποτελέσματα, και η ομάδα εργασίας του NHLBI του 2014 σύστηνε τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ ή ΑΥΑ από την ηλικία των 10 ετών σε αγόρια με DMD.⁵¹ Η δοσολογία και η επιλογή αναστολέων ΜΕΑ αφήνονται στην κρίση του καρδιολόγου.⁵³

Ανεξάρτητα από την ηλικία, η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει με την εμφάνιση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας ή όταν παρατηρηθούν ανωμαλίες όπως μείωση κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, μη φυσιολογικές διαστάσεις θαλάμου ή παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης στις μελέτες απεικόνισης (CMR ή ηχοκαρδιογράφημα). Δεδομένης της απουσίας εξειδικευμένων καρδιακών θεραπειών για την αντιμετώπιση της έλλειψης δυστροφίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι παραδοσιακές στρατηγικές θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγηση β-αδρενεργικών αποκλειστών ξεκινάει συνήθως με την ένδειξη της κοιλιακής δυσλειτουργίας. Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 7-25 ετών με DMD, ο ανταγωνιστής αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων επλερερόνη συνέβαλε στον περιορισμό της εξασθένησης της καρδιακής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε με βάση την κυκλοτερή παραμόρφωση.⁵⁴ Αυτό το θετικό αποτέλεσμα ενισχύεται από τα ευρήματα μιας διευρυντικής κλινικής δοκιμής παράτασης.⁵⁵ Ωστόσο, παρόλο που η επλερερόνη ενδέχεται να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλα σχήματα φαρμακευτικής αγωγής κατά της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων ερευνών προκειμένου να καθοριστεί η αποτελεσματικότητά της.

Ωριμο μη περιπατητικό στάδιο

Η εξελικτική μυοκαρδιακή ίνωση οδηγεί σε κοιλιακή δυσλειτουργία. Κατά το ώριμο μη περιπατητικό στάδιο συνιστάται η συχνότερη καρδιολογική παρακολούθηση, όπως αυτή προσδιορίζεται από τον καρδιολόγο που παρακολουθεί τον ασθενή, προκειμένου να περιοριστεί το ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας που συνδέεται με την ασθένεια. Ο καρδιολόγος θα πρέπει να συνεργάζεται στενά με τη διεπιστημονική ομάδα φροντίδας προκειμένου να διασφαλιστεί η παροχή βέλτιστης φροντίδας, καθώς η μη φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς.^{56,57} Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο μη επεμβατικός αερισμός κατά τη διάρκεια της νύχτας παρατείνει τη μακροχρόνια επιβίωση.⁸ Η ομάδα εργασίας του NHLBI πρότεινε να εξετάζεται η επιλογή πρώιμης έναρξης αερισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας εξαιτίας των ενδεχόμενων μακροχρόνιων οφελών.⁵¹

Η διάγνωση της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με DMD μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα δύσκολη. Τα κλινικά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας- κόπωση, απώλεια βάρους, έμετοι, κοιλιακό άλγος, διαταραχές του ύπνου και απουσία αντοχής στις καθημερινές δραστηριότητες - συχνά δεν αναγνωρίζονται παρά μόνο σε ώριμο στάδιο της ασθένειας εξαιτίας των μυοσκελετικών

περιορισμών. Ο καρδιολόγος θα πρέπει να εντείνει την ιατρική θεραπεία κατά της καρδιακής ανεπάρκειας. Θα πρέπει επίσης να δοθεί προσοχή στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε άτομα που παρουσιάζουν σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα αντιθρομβωτικά φάρμακα, η χρήση των οποίων θα πρέπει να ξεκινά μετά από συζήτηση με τον καρδιολόγο.

Τα άτομα που πάσχουν από DMD κινδυνεύουν από αρρυθμίες - συμπεριλαμβανομένων της κολπικής μαρμαρυγής ή του κολπικού περυγισμού, κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή - που μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χρήση καθιερωμένης αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής αγωγής ή συσκευών, όταν είναι απαραίτητο. Η επιτήρηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τακτική παρακολούθηση μέσω συσκευής Holter. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η 24ωρη παρακολούθηση με Holter είναι αρκετή. Η χρήση συσκευών παρακολούθησης συμβάντων συνιστάται επίσης όταν οι ασθενείς αναφέρουν επεισοδιακές, μη συνεχείς διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Η βέλτιστη συχνότητα παρακολούθησης δεν έχει προσδιοριστεί και θα πρέπει να κατευθύνεται από τον καρδιολόγο, ανάλογα με την κλινική πορεία του ασθενή. Είναι λογική η έναρξη ετήσιας παρακολούθησης με Holter από τη στιγμή της εμφάνισης δυσλειτουργίας στη αριστερή κοιλία ή ανάπτυξη μυοκαρδιακής ίνωσης. Τα οφέλη του εμφυτεύσιμου αυτόματου απινιδωτή ως πρωτογενούς πρόληψης για την κοιλιακή ταχυκαρδία ή την κοιλιακή μαρμαρυγή είναι άγνωστα. Οι συγκεκριμένες συσκευές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς που εμφάνισαν κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Επί του παρόντος, η τοποθέτησή τους για την πρωτογενή πρόληψη της αρρυθμίας βασίζεται στις καθιερωμένες οδηγίες σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια ενηλίκων. Στους ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου αυτόματου απινιδωτή συνιστάται για άτομα με κλάσμα εξώθησης μικρότερο από 35%.⁵⁸ Είναι φανερό ότι οι ασθενείς με DMD υποφέρουν από ιδιαίτερες παθήσεις (π.χ. παραμορφώσεις του θωρακικού τοιχώματος και κίνδυνοι κατά τη νάρκωση), οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συγκεκριμένη σύσταση.

Σε άτομα στα οποία η μέγιστη ιατρική διαχείριση απέτυχε, η χρήση μηχανικής υποστήριξης του κυκλοφορικού αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή, όπως φαίνεται από τις σχετικές περιπτώσιολογικές μελέτες. Μια διάταξη υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως οριστική θεραπεία - δηλαδή σε ασθενείς για τους οποίους η μεταμόσχευση καρδιάς θεωρείται ακατάλληλη.⁵⁹⁻⁶¹ Η επιλογή της διάταξης υποβοήθησης είναι μια περίπλοκη απόφαση και προϋποθέτει τη βαθιά κατανόηση όλων των εγγενών κινδύνων και των πιθανών οφελών. Στους κινδύνους συμπεριλαμβάνονται, χωρίς περιορισμό σε αυτούς, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, η αιμορραγία, η μόλυνση, η δυσλειτουργία της συσκευής και η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Στην ιδανική περίπτωση, η συσκευή έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τη διάρκεια και την ποιότητα ζωής. Η καρδιακή μεταμόσχευση αποτελεί επίσης μια θεωρητική επιλογή, ωστόσο, δεδομένου του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων δωρητών, θα πρέπει να εξεταστεί ως επιλογή κατά περίπτωση.

Φορείς θηλυκού φύλου

Στην παρούσα αναθεώρηση, αναγνωρίζεται ότι οι φορείς θηλυκού φύλου μιας μετάλλαξης η οποία μπορεί να προκαλέσει ασθένειες κινδυνεύουν όχι μόνο από μυοσκελετικές παθήσεις αλλά και από μυοκαρδιοπάθειες.⁶² Η φυσική πορεία και οι ενδείξεις της μυοκαρδιοπάθειας σε κορίτσια και γυναίκες δεν έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς, ωστόσο σε μια μελέτη που έγινε το 2016,⁶³ 47% των φορέων παρουσίασαν τουλάχιστον ένα θετικό εύρημα στα αποτελέσματα της CMR. Προτείνουμε τη διενέργεια βασικής καρδιολογικής αξιολόγησης κατά τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής η οποία περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα και μη επεμβατική απεικόνιση, κατά προτίμηση CMR, όταν υπάρχει η δυνατότητα. Η συνεχής επιτήρηση είναι απαραίτητη στα πλαίσια της καθοδήγησης των ατόμων που πάσχουν από καρδιοπάθεια.⁶⁴ Η βέλτιστη συχνότητα όσον αφορά στον πληθυσμό των φορέων της DMD δεν έχει καθοριστεί, ωστόσο οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν

τη διενέργεια αξιολόγησης κάθε 3-5 χρόνια, σύμφωνα με τις συστάσεις ανιχνευτικού ελέγχου που διενεργείται σε περιπτώσεις άλλων γενετικών μυοκαρδιοπαθειών.

Διαχείριση της υγείας των οστών και της οστεοπόρωσης

Τα αγόρια με DMD που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αναπτύσσουν συχνά οστεοπόρωση, η οποία εκδηλώνεται με τη μορφή ήσσονος σημασίας σπονδυλικών καταγμάτων ή καταγμάτων των μακρών οστών.⁶⁶ Αυτό το αποτέλεσμα δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένης της τοξικότητας που προκαλείται στα οστά από την θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε συνδυασμό με την εξελικτική μυοκαρδιοπάθεια, εκ των οποίων και οι δύο αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για τη μειωμένη αντοχή των οστών. Το 20-60% των αγοριών με DMD παρουσιάζουν ήσσονος σημασίας κατάγματα των άκρων (συνήθως στο μηριαίο οστό, στην κνήμη ή στην περόνη), ενώ το 30% αναπτύσσουν συμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα.⁶⁶⁻⁶⁸ Τα σπονδυλικά κατάγματα συχνά είναι ασυμπτωματικά όταν αναγνωρίζονται σε παιδιά που πάσχουν από ασθένειες για την αντιμετώπιση των οποίων τους χορηγείται θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μέσω προγράμματος παρακολούθησης που περιλαμβάνει πλάγια ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης.⁶⁹⁻⁷³ Επομένως ο πραγματικός επιπολασμός είναι πιθανώς υψηλότερος από ό, τι υπονοούν οι υπάρχουσες μελέτες. Εάν δεν αντιμετωπιστούν, τα σπονδυλικά κατάγματα μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνιους πόνους στην πλάτη και σε παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης, ενώ τα κατάγματα ποδιού μπορεί να προκαλέσουν πρόιμη, μόνιμη απώλεια της περιπατητικής ικανότητας.⁶⁶ Θάνατος εξαιτίας του συνδρόμου λιπώδους εμβολής έχει αναφερθεί σε αγόρια που πάσχουν από DMD.^{74,75}

Η άποψη ότι ορισμένοι παράγοντες γλυκοκορτικοειδών και ορισμένες δοσολογίες θεραπευτικών σχημάτων λειτουργούν ως συντηρητικά του οστού σε συνδυασμό με άλλες προέκυψε από μελέτες αντιπαραβολής δεφλαζακόρτης και πρεδνιζόνης ή μεθυλο-πρεδνιζόνης σε παιδιά που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού και σε αυτά με χρόνια νεανική αρθρίτιδα.⁷⁶⁻⁷⁸ Οι αντιστοιχίες στις δόσεις στεροειδών που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες ποικίλουν, καθιστώντας δύσκολη τη σύγκριση. Ωστόσο, η έκβαση των νοσημάτων ήταν ευνοϊκή στα παιδιά στα οποία χορηγήθηκε αγωγή με δεφλαζακόρτη, τα οποία παρουσίασαν αντίστοιχη βελτίωση στα αποτελέσματα οστικής πυκνότητας, στη γραμμική ανάπτυξη, στην αναλογία βάρους και ύψους και στη μυϊκή μάζα του σώματος. Αντίθετα, πρόσφατες δημοσιεύσεις θέτουν υπό αμφισβήτηση τις συντηρητικές όσον αφορά στο οστό ιδιότητες της δεφλαζακόρτης, καταδεικνύοντας ότι η ευπάθεια των οστών (συμπεριλαμβανομένων των σπονδυλικών καταγμάτων) είναι συχνή σε αγόρια με DMD που ακολουθούν θεραπεία με δεφλαζακόρτη, κάτι που πιθανώς συνδέεται εν μέρει με τις αυξημένες δόσεις που χορηγούνται στη συγκεκριμένη πάθηση.^{73,79} Συγκριτικές μελέτες διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων με στεροειδή για την αντιμετώπιση της DMD βρίσκονται υπό εξέλιξη, εξετάζοντας τις επιπτώσεις στο τελικό ύψος κατά την ενηλικίωση, στη σωματική σύνθεση και στην εμφάνιση καταγμάτων.

Παρά τον υψηλό επιπολασμό των καταγμάτων, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με την DMD ή οποιαδήποτε άλλη παιδική οστεοπορωτική πάθηση που να έχουν προχωρήσει στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ιατρικής θεραπείας στην πρόληψη του πρώτου κατάγματος. Έτσι, το τρέχον πρότυπο προτείνει την αναγνώριση και την αντιμετώπιση των πρώτων ενδείξεων ευπάθειας των οστών (π.χ. σπονδυλικά κατάγματα) σε άτομα με χρόνιες ασθένειες που έχουν μικρές πιθανότητες αποκατάστασης. Αυτή η προσέγγιση δευτερογενούς πρόληψης έχει ως στόχο τον μετριασμό της εξέλιξης της οστεοπόρωσης και την προώθηση της αποκατάστασης σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμες αντί για ύστερες ενδείξεις οστεοπόρωσης και σε αυτούς που έχουν μικρές πιθανότητες αποκατάστασης χωρίς τη συμβολή φαρμακευτικής αγωγής εξαιτίας των σταθερών παραγόντων κινδύνου.

Παρουσιάζουμε πρότυπα φροντίδας που αφορούν στην παρακολούθηση, τα οποία θα καταστήσουν δυνατή τη διάγνωση και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε αγόρια και άνδρες με DMD (εικόνα 3). Προχωράμε επίσης στη μελέτη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων αλλά και προτύπων φροντίδας σχετικά με τη χορήγηση θεραπείας που αφορούν στην οστεοπόρωση, μεταξύ αυτών των παραγόντων, της δοσολογίας και της διάρκειας της θεραπείας. Η πλήρης μελέτη αναφορικά με το σύνολο των ζητημάτων που σχετίζονται με τη διαχείριση της θεραπείας κατά της οστεοπόρωσης (συμπεριλαμβανομένων των αντενδείξεων και της παρακολούθησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας) αποτέλεσε αντικείμενο διαφορετικής δημοσίευσης.^{81,82}

Παρακολούθηση της υγείας των οστών και διάγνωση της οστεοπόρωσης

Μια σημαντική εξέλιξη που διακρίνει τις τρέχουσες οδηγίες από τα πρότυπα φροντίδας του 2010 είναι ότι η παρακολούθηση και η διάγνωση της υγείας των οστών σε παιδιά δεν επικεντρώνεται πλέον στην οστική πυκνότητα (BMD). Αντίθετα, η συγκεκριμένη μέτρηση χρησιμοποιείται συμπληρωματικά σε μια προσέγγιση που επικεντρώνεται στην αναγνώριση των πλέον πρώιμων συμπτωμάτων της ευπάθειας των οστών. Αυτή η αλλαγή τροφοδοτήθηκε από έναν αριθμό παρατηρήσεων που έγιναν σε παιδιά με χρόνιες ασθένειες που ακολουθούν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Αρχικά, γίνεται πλέον κατανοητό ότι τα σπονδυλικά κατάγματα - που ορίζονται σύμφωνα με τη μέθοδο Genant⁸³ ως ήπια (1ου βαθμού), μέτρια (2ου βαθμού) ή σοβαρά (3ου βαθμού) - αποτελούν συχνή εκδήλωση της οστεοπόρωσης σε παιδιά με χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που πάσχουν από DMD και ακολουθούν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.^{73,84} Όπως έχει παρατηρηθεί, ορισμένα άτομα που φέρουν σπονδυλικά κατάγματα είναι σχετικά ασυμπτωματικά, ακόμα και σε πιο προχωρημένα στάδια ρήξης.⁷¹ Επομένως, προκειμένου να εντοπιστούν τα σπονδυλικά κατάγματα, η απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης δεν θα πρέπει να υποκινείται αποκλειστικά από την εμφάνιση πόνου στη μέση ή την παραμόρφωση. Αντίθετα, οι ασθενείς που παρουσιάζουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για σπονδυλικά κατάγματα, συμπεριλαμβανομένων των κινητικών διαταραχών⁸⁵ ή της λήψης θεραπειών με γλυκοκορτικοειδή,^{72,84} θα πρέπει να υπόκεινται τακτικά σε απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης. Το γεγονός ότι τα σπονδυλικά κατάγματα όποτε και αν προκύψουν στην κλινική πορεία του ασθενή προϋποθέτουν την κατά συνέπεια εμφάνιση μελλοντικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης ακόμα και αν τα αρχικά σπονδυλικά κατάγματα είναι ήπια ή ασυμπτωματικά⁷¹ - ένα φαινόμενο γνωστό ως καταρράκτης σπονδυλικών καταγμάτων⁸⁶ - υπογραμμίζει την ανάγκη έγκαιρου εντοπισμού τους.

Τα σπονδυλικά κατάγματα μπορούν να προκύψουν σε παιδιά που παρουσιάζουν δείκτες Z-score οστικής πυκνότητας ανώτερους από -2 SD, μια παρατήρηση που ακυρώνει τη χρήση ενός ορίου του συγκεκριμένου δείκτη ως ενδεικτικού της εμφάνισης οστεοπόρωσης σε παιδιά με ήσσονος σημασίας σπονδυλικά κατάγματα.⁸⁷ Η συγκεκριμένη παρατήρηση οδήγησε την Διεθνή Εταιρεία Μέτρησης Κλινικής Οστικής Πυκνότητας στην αναθεώρηση του ορισμού της οστεοπόρωσης σε παιδιά με ήσσονος σημασίας σπονδυλικά κατάγματα, έτσι ώστε από μόνα τους τα κριτήρια που βασίζονται στους δείκτες Z-score οστικής πυκνότητας να μην είναι πλέον απαραίτητα προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διάγνωση της οστεοπόρωσης.⁸⁸ Παρομοίως, το 15% των παιδιών που πάσχουν από νευρομυϊκές διαταραχές και κατάγματα των άκρων θα έχουν δείκτες Z-score οστικής πυκνότητας στο μηριαίο οστό ανώτερους από -2 SD,⁸⁹ κάτι που καθιστά προβληματική τη χρήση του συγκεκριμένου δείκτη ως όριο για τον ορισμό της οστεοπόρωσης σε παιδιά που παρουσιάζουν κατάγματα των άκρων. Τέλος, ευρήματα μιας πρόσφατης έρευνας⁸⁷ έδειξαν ότι οι δείκτες Z-score οστικής πυκνότητας ενδέχεται να αποκλίνουν κατά έως και 2 SD ανάλογα με την κανονιστική βάση δεδομένων που χρησιμοποιείται προκειμένου να δημιουργηθούν οι δείκτες Z score. Δεδομένων αυτών των ευρημάτων, η διάγνωση της οστεοπόρωσης σε παιδιά που ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου εξαρτάται από την παρουσία εμφανούς ευπάθειας των οστών, η οποία συχνά εκδηλώνεται με τη μορφή σπονδυλικών καταγμάτων, και ο δείκτης Z-score οστικής πυκνότητας άνω του -2 SD δεν αποκλείει τη διάγνωση οστεοπόρωσης.⁸⁸ Παρόλο που οι δείκτες Z-score οστικής πυκνότητας δεν είναι πλέον στην πρώτη γραμμή της διάγνωσης, παραμένουν χρήσιμοι προκειμένου να καθοριστεί η συνολική πορεία της υγείας των οστών σε ένα συγκεκριμένο παιδί και ως εκ τούτου η συχνότητα διενέργειας ακτινογραφιών της σπονδυλικής στήλης κατά τη φάση παρακολούθησης.

Τα πρότυπα φροντίδας του 2010 συνιστούν τη διενέργεια ακτινογραφίας της σπονδυλικής στήλης για τον εντοπισμό σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με ιστορικό πόνου στην πλάτη ή σπονδυλικών παραμορφώσεων κατά τη σωματική εξέταση. Στα τρέχοντα πρότυπα φροντίδας, συνιστάται η διενέργεια μιας αρχικής ακτινογραφίας για τον εντοπισμό σπονδυλικών καταγμάτων σε όλους τους ασθενείς, και σποραδικών, επαναληπτικών ακτινογραφιών για την αξιολόγηση των μεταβολών στη μορφολογία της σπονδυλικής στήλης όταν υφίστανται σταθεροί (π.χ. θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή) ή μόνιμοι (π.χ. μυοπάθεια) παράγοντες κινδύνου. Δεδομένης της αναγκαιότητας διενέργειας τακτικών ακτινογραφιών της σπονδυλικής στήλης, η αξιολόγηση μέσω της μεθόδου απορροφησιμετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας αποτελεί μια αναδυόμενη μέθοδο για εφαρμογή σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, και μια μελέτη καταλληλότητας που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά έδειξε ότι η συγκεκριμένη τεχνική είναι εξίσου αποτελεσματική με τον εντοπισμό σπονδυλικών καταγμάτων με βάση τη μέθοδο Genant στις ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης.

Συνοψίζοντας, οι ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης θα πρέπει να προηγούνται των εξετάσεων οστικής πυκνότητας, δεδομένης της ανάγκης εντοπισμού των πλέον πρώιμων συμπτωμάτων της ευπάθειας των οστών.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης

Οι ενδείξεις που οδηγούν στη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά - η εμφάνιση ήσσονος σημασίας σπονδυλικών καταγμάτων ή καταγμάτων των μακρών οστών - παραμένουν σε γενικές γραμμές αμετάβλητες, παρουσιάζοντας ωστόσο σημαντικές διαφορές στον χρόνο έναρξης της θεραπείας. Στο παρελθόν, μόνο ο πόνος στην πλάτη και οι παραμορφώσεις στη σπονδυλική στήλη οδηγούσαν στη διενέργεια ακτινογραφίας προκειμένου να αναγνωριστούν τα σπονδυλικά κατάγματα που απαιτούσαν θεραπεία με διφωσφονικά. Η επί του παρόντος έκκληση διενέργειας τακτικών ακτινογραφιών σπονδυλικής στήλης σε όλους τους ασθενείς με DMD θα οδηγήσει στη διάγνωση των συμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων (ήπιων, μέτριων και σοβαρών) και των ασυμπτωματικών μέτριων και σοβαρών σπονδυλικών καταγμάτων, εκ των οποίων όλα θα πρέπει να οδηγούν στην παραπομπή σε ειδικό σε θέματα οστεοπόρωσης προκειμένου να ξεκινήσει η θεραπεία. Επειδή ακόμα και τα ήπια ή ασυμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα προϋποθέτουν την κατά συνέπεια εμφάνιση μελλοντικών καταγμάτων τόσο σε παιδιά⁷¹ όσο και σε ενήλικες,⁹¹ συνιστάται η θεραπεία των ασυμπτωματικών, των μέτριων (2ου βαθμού κατά Genant) και των σοβαρών (3ου βαθμού κατά Genant) σπονδυλικών καταγμάτων. Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά έδρασε προστατευτικά απέναντι στην οστική πυκνότητα και στη μορφολογία της σπονδυλικής στήλης σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ατελούς οστεογένεσης⁹²⁻⁹⁴ και σε μη ελεγχόμενες μελέτες ατελούς οστεογένεσης⁹⁵ και εμφάνισης DMD.^{84,96} Η επιπρόσθετη υποστήριξη για την αντιμετώπιση ασυμπτωματικών αλλά προχωρημένων (δηλ. μέτριων και σοβαρών) σπονδυλικών καταγμάτων απορρέει από το γεγονός ότι δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυθόρμητης (δηλ. ιατρικώς μη υποβοηθούμενης) ανάπλασης σπονδυλικών σωμάτων που έχουν προηγουμένως υποστεί κάταγμα σε αγόρια με DMD.⁷³ Ωστόσο, ανάπλαση έχει παρατηρηθεί στον συγκεκριμένο πληθυσμό μετά από θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά.⁸⁴ Όσον αφορά σε παιδιά που πάσχουν από ασθένειες για τις οποίες ακολουθούν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, όπως είναι η DMD, καθώς και για παιδιά με ελάχιστα συμπτωματικά ή ασυμπτωματικά, ήπια (1ου βαθμού) σπονδυλικά κατάγματα, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη προκειμένου να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιπροπορητικής θεραπείας ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) κωδικός αναγνώρισης NCT00799266 και NCT02632916). Προς το παρόν, τα ήπια, ασυμπτωματικά κατάγματα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς τη συμπτωματολογία τους ή την προοδευτική απώλεια ύψους, σημάδια που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε θεραπεία.

Οι αναθεωρημένες οδηγίες αντιπροσωπεύουν μία θεμελιώδη μεταβολή των στόχων της θεραπείας. Ο στόχος είναι η αναγνώριση και η αντιμετώπιση των πρώιμων συμπτωμάτων της ευπάθειας των οστών προκειμένου να διατηρηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο το ύψος των σπονδυλικών σωμάτων.⁸⁴ Υποστηρίζουμε τη χρήση ενδοφλεβίως (και όχι εκ του στόματος) χορηγούμενων διφωσφονικών ως πρώτη γραμμή θεραπείας για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με DMD,^{81,82} με βάση τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στην ατελή οστεογένεση. Τέτοιου είδους μελέτες έχουν δείξει αυξημένο σπονδυλικό ύψος σε ασθενείς που βρίσκονται στην ανάπτυξη και πάσχουν από ατελή οστεογένεση η οποία αντιμετωπίζεται με θεραπεία ενδοφλεβίως χορηγούμενων διφωσφονικών.⁹²⁻⁹⁴ Αντίθετα καμία μη ελεγχόμενη μελέτη της εκ του στόματος λήψης διφωσφονικών στην ατελή οστεογένεση δεν έδειξε να έχει επίδραση στο σπονδυλικό ύψος.⁹⁷⁻⁹⁹ Τα δεδομένα αυτά συνδέονται ιδιαίτερα με ασθενείς που πάσχουν από DMD και λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα σπονδυλικών καταγμάτων.⁷³ Πρόσφατες έρευνες σχετικά με τη διαχείριση παιδιών με κατάγματα που οφείλονται στην οστεοπόρωση συμφωνούν με την άποψη ότι η θεραπεία χορηγούμενων διφωσφονικών ενδοφλεβίως και όχι εκ του στόματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.^{81,82} Δεδομένου ότι η χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά στις περισσότερες χώρες δεν προβλέπεται και η χρήση τους προϋποθέτει δικαστική έγκριση, ασθενείς με ήσσονος σημασίας κατάγματα θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό σε θέματα διαχείρισης οστεοπόρωσης προκειμένου να εξασφαλιστεί η ορθότητα της δοσολογίας διφωσφονικών, της τιτλοποίησης της δόσης εφόσον πρόκειται για μακροχρόνια θεραπεία, του χρόνου διακοπής και της παρακολούθησης της ασφάλειας, καθώς και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Ορθοπεδική και χειρουργική διαχείριση

Ο γενικός στόχος της παροχής μυοσκελετικής φροντίδας είναι η διατήρηση της λειτουργίας της κίνησης για όσο το δυνατόν περισσότερο χρόνο, ο περιορισμός των συσπάσεων στις αρθρώσεις, η διατήρηση της ευθυγράμμισης της σπονδυλικής στήλης και η προαγωγή της υγείας των οστών. Η αξιολόγηση και η αντιμετώπιση των μυοσκελετικών επιπλοκών προϋποθέτουν την ύπαρξη μιας διεπιστημονικής ομάδας η οποία θα μπορούσε να περιλαμβάνει έναν φυσιοθεραπευτή, έναν εργοθεραπευτή, έναν ειδικό σε θέματα αποκατάστασης, έναν νευρολόγο, έναν ορθοπεδικό χειρουργό και έναν κοινωνικό λειτουργό. Όταν συνιστάται χειρουργική επέμβαση, είναι μέγιστης σημασίας να συμπεριληφθούν στην ομάδα ένας πνευμονολόγος και ένας καρδιολόγος.

Στην εικόνα 4 περιγράφονται τα πρότυπα φροντίδας που αφορούν στην ορθοπεδική και χειρουργική φροντίδα η οποία συνδέεται με τη διαχείριση των συσπάσεων, της σπονδυλικής στήλης και των καταγμάτων. Στην εικόνα 5 παρουσιάζονται οι γενικές οδηγίες πρόληψης καταγμάτων για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που να πραγματοποιούνται τη σύγκριση θεραπευτικών και χειρουργικών προσεγγίσεων, οι οδηγίες αυτές βασίζονται στη συναίνεση εξειδικευμένων ορθοπεδικών και ειδικών σε θέματα αποκατάστασης, με βάση τις μεθόδους που περιγράφονται στο 1ο μέρος. Τα πρότυπα φροντίδας όσον αφορά στις διατάσεις, στις ορθώσεις και στον προσαρμοστικό εξοπλισμό για τη διαχείριση των συσπάσεων παρέχονται στην ενότητα για τη διαχείριση της αποκατάστασης του 1ου μέρους.

Περιπατητικό στάδιο

Παιδιά που βρίσκονται στο περιπατητικό στάδιο θα μπορούσαν να επωφεληθούν περισσότερο από μια χειρουργική επέμβαση, ωστόσο αυτή συνιστάται σπανιότερα απ' ό,τι στο παρελθόν. Παρόλο που στα πρότυπα φροντίδας του 2010 περιλαμβάνονταν συστάσεις για πολυεπίπεδες χειρουργικές επεμβάσεις, η τρέχουσα ομάδα συγκλίνει στην άποψη ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις στο πόδι, προκειμένου να βελτιωθεί η ραβδος θέση, και στον Αχιλλέιο τένοντα, προκειμένου να αποκατασταθεί κατά το δυνατό το εύρος ραχιαίας κάμψης, ενδέχεται να επαρκούν ώστε να βελτιωθεί η βάδιση των ασθενών που παρουσιάζουν κλινικά σημαντικές συσπάσεις στον αστράγαλο αλλά ικανοποιητική δύναμη στον τετρακέφαλο μηριαίο μυ και στον εκτείνων μυ του ισχίου. Οι παρεμβάσεις που αφορούν τα ισχία και τα γόνατα δεν συνιστώνται.

Η εξέταση για σκολίωση θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο, παρόλο που η εμφάνισή της είναι σπάνια στο περιπατητικό στάδιο. Η οπτική αξιολόγηση επαρκεί, με την ακτινολογική αξιολόγηση να είναι απαραίτητη μόνο εφόσον παρατηρηθεί κύρτωση κατά την εξέταση ή σε περίπτωση που η οπτική επιθεώρηση από μόνη της κρίνεται ανεπαρκής, όπως στην περίπτωση παιδιών που πάσχουν από παχυσαρκία. Η προηγούμενη ενότητα σχετικά με τη διαχείριση της υγείας των οστών και της οστεοπόρωσης παρέχει πληροφορίες που αφορούν στην παρακολούθηση και στην αντιμετώπιση των συμπτωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Σε γενικές γραμμές η χρήση όρθωσης της σπονδυλικής στήλης δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση ενός συμπτωτικού κατάγματος.

Η προληπτική καθοδήγηση κατά τη διενέργεια τακτικών ιατρικών επισκέψεων αποτελεί σημαντικό κομμάτι του προγράμματος πρόληψης των καταγμάτων σε όλα τα στάδια της ασθένειας (εικόνα 5). Όπως έχει παρατηρηθεί, τα κορτικοστεροειδή έχουν συνδεθεί με την οστεοπόρωση και τα επακόλουθα σπονδυλικά κατάγματα στην περίπτωση της DMD.¹⁰⁰ Σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 143 αγόρια με DMD, ο ρυθμός εμφάνισης καταγμάτων των μακρών οστών σε όσα από αυτά ακολουθούσαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερος απ' ό,τι σε εκείνα στα οποία δεν είχαν χορηγηθεί στεροειδή.⁶⁸ Η εμφάνιση ενός κατάγματος στα κάτω άκρα κατά το περιπατητικό στάδιο ενδέχεται να απαιτήσει επιθετική διαχείριση προκειμένου να διατηρηθεί η περιπατητική ικανότητα. Η εσωτερική ή εξωτερική οστεοσύνθεση επιτρέπει την ταχύτερη ανάκτηση της κινητικότητας σε σύγκριση με τον γύψο ή τον νάρθηκα.

Έχουν υπάρξει περιπτωσιολογικές μελέτες πάνω στο σύνδρομο λιπώδους εμβολής σε αγόρια με DMD και οξύ κάταγμα ή τραύμα στα κάτω άκρα.^{74,75} Τα αγόρια που εμφανίζουν το σύνδρομο λιπώδους εμβολής παρουσιάζουν μεταβολή της διανοητικής κατάστασης, αναπνευστική δυσχέρεια και ταχυκαρδία, τα οποία θα πρέπει να οδηγήσουν στην άμεση παροχή ιατρικής φροντίδας δεδομένου

του υψηλού ποσοστού νοσηρότητας και θνητότητας που συνδέεται με τη συγκεκριμένη κατάσταση. Η τρέχουσα θεραπεία επικεντρώνεται στην παροχή υποστηρικτικής αναπνευστικής φροντίδας και στη χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών.¹⁰²

Πρώιμο μη περιπατητικό στάδιο

Η χειρουργική επέμβαση στο πόδι και στον αστράγαλο προκειμένου να βελτιωθεί η ραιβοϊποποδία ενδέχεται να βοηθήσει στην τοποθέτηση του ποδιού στο αναπηρικό αμαξίδιο ή στην εφαρμογή των παπουτσιών, ωστόσο τυπικά εφαρμόζεται μόνο σε περίπτωση που ο ασθενής ζητήσει τη διαδικασία. Μετά από τη διενέργεια χειρουργική επέμβασης στο πόδι και στον αστράγαλο, η χρήση κνημοποδικής όρθωσης θα είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της ημέρας προκειμένου να αποτραπεί η επανεμφάνιση των συσπάσεων.

Έλεγχος για συγκάμψεις θα πρέπει να αποτελεί μέρος κάθε κλινικής εξέτασης. Έμπειροι ιατροί θα πρέπει να μπορούν να παρακολουθούν τη σπονδυλική στήλη σε μη περιπατητικά αγόρια μέσω της απλής οπτικής επιθεώρησης. Ωστόσο, λιγότερο έμπειροι ιατροί θα πρέπει να προχωρήσουν σε ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης όταν ένα παιδί περνάει για πρώτη φορά στο μη περιπατητικό στάδιο. Η ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης είναι επίσης χρήσιμη όταν η επιθεώρηση δεν επαρκεί, όπως στην περίπτωση ενός παιδιού που πάσχει από παχυσαρκία. Από τη στιγμή που εντοπίζεται μια κύρτωση μέσω της ακτινογραφίας, η περαιτέρω επιτήρηση εξαρτάται από τη σκελετική ωρίμανση του ασθενή. Τα σκελετικά ανώριμα άτομα θα πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία μία φορά κάθε 6 μήνες, ενώ τα σκελετικά ώριμα άτομα μία φορά τον χρόνο. Μια κύρτωση 20° ή μεγαλύτερη θα πρέπει να επιβάλλει τη συμβολή ορθοπεδικού χειρουργού. Η χρήση όρθωσης της σπονδυλικής στήλης δε συνιστάται. Αντίθετα με την τυπική κλινική πορεία αγοριών που δεν έχουν ακολουθήσει θεραπεία, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή παρουσιάζουν πιο ήπια κυρτότητα και λιγότερο συχνά την ανάγκη διενέργειας χειρουργικών επεμβάσεων στη σπονδυλική στήλη.^{68,71,100,103}

Παρόλο που δεν υπάρχουν σχετικές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, προτείνουμε τη διενέργεια οπίσθιας σπονδυλοδεσίας σε νεαρούς άνδρες με DMD, δεδομένων των θετικών συνεπειών της στη λειτουργικότητα, στην ισορροπία και την ανοχή της καθιστής θέσης, στο άλγος και στην ποιότητα ζωής οι οποίες παρατηρήθηκαν στα πλαίσια μη τυχαίοποιημένων, προοπτικών μελετών κοόρτης.^{28,104,105} Η οπίσθια σπονδυλική εμφύτευση και η σπονδυλοδεσία συνίστανται σε μη περιπατητικά άτομα που όταν βρίσκονται σε καθιστή θέση παρουσιάζουν στη σπονδυλική στήλη κύρτωση μεγαλύτερη από 20-30°, τα οποία δεν έχουν φτάσει ακόμα στην εφηβική ηλικία και δεν ακολουθούν θεραπεία με κορτικοστεροειδή καθώς η κύρτωση αναμένεται να εξελιχθεί. Παρόλο που οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδέχεται επίσης να αναπτύξουν σκολίωση, η εξέλιξη θα είναι λιγότερο προβλέψιμη, επομένως η παρατήρηση προκειμένου να εντοπιστούν ξεκάθαρες ενδείξεις εξέλιξης αποτελεί μια λογική προσέγγιση πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση. Πρότερη διενέργεια σπονδυλοδεσίας δεν είναι απαραίτητα καθώς η σπονδυλοδεσία πραγματοποιείται συνήθως κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, όταν πλέον δεν αναμένεται παρά ελάχιστη επιπλέον επιμήκυνση της σπονδυλικής στήλης.

Όταν πραγματοποιηθεί η χειρουργική διόρθωση της σκολίωσης, προτείνεται η σταθεροποίηση και η ένωση στη λεκάνη σε άτομα με κλίση λεκάνης μεγαλύτερη από 15° προκειμένου να βοηθήσει στο κάθισμα και στην τοποθέτηση. Σε αυτούς που δεν υπάρχει σημαντική κλίση στη λεκάνη, η ένωση με τους κατώτερους οσφυϊκούς σπονδύλους είναι αρκετή. Ο στόχος της χειρουργικής παρέμβασης στην περίπτωση της σπονδυλικής στήλης είναι η αποφυγή της περαιτέρω εξέλιξης της σκολίωσης, η βελτίωση της ανοχής της καθιστής θέσης και η μείωση του πόνου.²⁸

Η παροχή οδηγιών σχετικά με την πρόληψη των καταγμάτων θα πρέπει να εξακολουθήσει και κατά το μη περιπατητικό στάδιο (εικόνα 5). Συνιστάται μια πιο συντηρητική προσέγγιση της διαχείρισης των καταγμάτων των κάτω άκρων σε μη περιπατητικά παιδιά, καθώς ο στόχος δεν είναι πλέον η άρση βάρους. Η εσωτερική οστεοσύνθεση ενδέχεται να κριθεί απαραίτητη στην περίπτωση ασταθούς κατάγματος, ωστόσο ο γύψος μπορεί να επαρκεί για την αποκατάσταση και τον έλεγχο του πόνου. Η διαχείριση του πόνου είναι σημαντική για όλα τα παιδιά, ωστόσο ειδική παρακολούθηση πιθανώς

να είναι απαραίτητη σε περίπτωση που υφίστανται πνευμονικές ή καρδιακές δυσλειτουργίες. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης και οι οικογένειες θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι σχετικά με το σύνδρομο λιπώδους εμβολής που περιγράφεται παραπάνω.

Ωριμο μη περιπατητικό στάδιο

Οι χειρουργικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη διαχείριση των συσπάσεων και αφορούν τα άνω και κάτω άκρα δεν συνιστανται κατά το ώριμο μη περιπατητικό στάδιο της DMD, εκτός και αν ο πόνος, η τοποθέτηση ή η ακεραιότητα του δέρματος είναι η αιτία του προβλήματος.

Οι ιατροί θα πρέπει να προχωρούν στην εξέταση της σπονδυλικής στήλης σε κάθε ιατρική επίσκεψη. Τα άτομα που έχουν διαγνωσθεί με σκολίωση θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσθιοπίσθια ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης σε όρθια θέση κάθε χρόνο εφόσον υπάρχει πιθανότητα εξέλιξης. Η οπίσθια σπονδυλοδεσία συνιστάται κατά το ώριμο μη περιπατητικό στάδιο για ασθενείς που παρουσιάζουν εξελικτική κύρτωση. Είναι σημαντική η συνεργασία με τον πνευμονολόγο και τον καρδιολόγο που παρακολουθούν τον ασθενή, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η αναπνευστική και η καρδιακή λειτουργία επαρκούν ώστε να προχωρήσει η διαδικασία της χειρουργικής παρέμβασης. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η σπονδυλοδεσία καθυστερεί την εξέλιξη της αναπνευστικής εξασθένησης, ενώ άλλες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στον ρυθμό εξασθένησης μετεγχειρητικά.^{28,106-108}

Η αντιμετώπιση ενός οξέως κατάγματος κατά το ώριμο μη περιπατητικό στάδιο είναι παρόμοια με αυτή που ακολουθείται κατά το πρώιμο μη περιπατητικό στάδιο, με τον στόχο να επικεντρώνεται στη σταθεροποίηση του κατάγματος και στον έλεγχο του πόνου. Η διαχείριση με γύψο ή νάρθηκα κρίνεται συνήθως επαρκής στην περίπτωση κατάγματος στην άνω μετάφυση του μηριαίου οστού. Σε περίπτωση κατάγματος στο εγγύς μηριαίο οστό είναι απαραίτητη η χειρουργική σταθεροποίηση. Όπως συμβαίνει με όλα τα είδη καταγμάτων, οι πάροχοι φροντίδας και οι οικογένειες θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι σχετικά με το σύνδρομο λιπώδους εμβολής.

Χειρουργικές παρατηρήσεις

Σημαντικές χειρουργικές παρατηρήσεις που αφορούν άτομα με DMD παρουσιάζονται λεπτομερώς στην εικόνα 6. Οι νεαροί άνδρες που πάσχουν από DMD κινδυνεύουν από δυνητικά θανατηφόρα ραβδομύολυση και υπερκαλιαιμία όταν εκτίθενται σε εισπνεόμενα αναισθητικά ή όταν τους χορηγείται γλωριούχο σουξαμεθόλιο (σουκινυλοχολίνη).¹⁰⁹ Η συμβουλή καρδιολόγου και πνευμονολόγου είναι απαραίτητη πριν από κάθε χειρουργική διαδικασία, ενώ οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να γνωρίζουν ότι τα άτομα με DMD κινδυνεύουν να αναπτύξουν καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και μετά από αυτό.¹¹⁰ Μια λεπτομερής συζήτηση αναφορικά με αυτές τις χειρουργικές παρατηρήσεις παρέχεται στο παράρτημα.

Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Βελτιωμένες προσεγγίσεις σχετικά με τη διαχείριση της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, της υγείας των οστών και της οστεοπόρωσης και με την ορθοπεδική και χειρουργική διαχείριση παρέχονται πλέον σε παιδιά και ενήλικες με DMD. Ωστόσο, παρά την εξέλιξη στη γνώση και στην κατανόηση των βέλτιστων προσεγγίσεων διαχείρισης, χρειάζεται να επιτευχθεί ακόμα πρόοδος στον τομέα αυτών των υποειδικοτήτων προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι ανάγκες των ασθενών.

Στο πεδίο της αναπνευστικής διαχείρισης, στα διαγνωστικά εργαλεία και στις μετρήσεις που θα μπορούσαν να έχουν κλινική συνάφεια αλλά χρειάζεται να μελετηθούν περαιτέρω περιλαμβάνονται η μέγιστη ροή υποβοηθούμενου βήχα (APCF), η μέγιστη ικανότητα εμφύσησης (MIC), η διαφορά ανάμεσα στη μέγιστη ικανότητα εμφύσησης και την FVC, η FVC σε ύπτια θέση, η μέγιστη ροή που επιτυγχάνεται κατά την εισπνευστική προσπάθεια FVC, ο δείκτης ταχείας ριχής αναπνοής (RSBI) και η μέγιστη εισπνευστική πίεση από την μύτη (SNIP). Στις θεραπείες για τις οποίες είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητα και η βέλτιστη χρήση τους περιλαμβάνονται η υψηλής συχνότητας θωρακική ταλάντωση (HFCWO), ο διαπληκτικός αερισμός (IPV) και ο αερισμός αρνητικής πίεσης (NPV). Η αυξημένη κατανόηση γύρω από την ποικιλία

των φαινοτύπων των πνευμονικών παθήσεων και τις συνέπειες της καρδιακής λειτουργίας και της διατροφικής κατάστασης στο αναπνευστικό σύστημα είναι απαραίτητη προκειμένου να βελτιωθεί η φροντίδα που παρέχεται και να αναπτυχθούν δείκτες εκτίμησης της πνευμονικής λειτουργίας, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των τρεχόντων και των αναδυόμενων θεραπειών. Είναι απαραίτητη η διενέργεια προληπτικών μελετών οι οποίες θα προχωρήσουν στην αξιολόγηση των κριτηρίων που παρέχονται στο παρόν έγγραφο σχετικά με την έναρξη χρήσης των μεθόδων υποβοηθούμενου βήχα και μη επεμβατικού αερισμού, χρησιμοποιώντας κλινικά σχετικούς δείκτες εκτίμησης προκειμένου να αναπτυχθούν τεκμηριωμένες οδηγίες.

Τα αποτελέσματα που αφορούν στην καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διενέργεια κλινικών δοκιμών, καθώς τα ποσοστά επιβίωσης δεν θα βελτιωθούν εάν η μυοκαρδιοπάθεια που οφείλεται στην DMDDεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά μέσω των αναδυόμενων θεραπειών. Θα πρέπει να αναγνωριστούν οι βιοδείκτες που προμηνύουν τον βραχυπρόθεσμο περιορισμό της εξέλιξης που συνδέεται με την ασθένεια. Είναι απαραίτητη η εμφάνιση νέων επικεντρωμένων στην αντιμετώπιση έλλειψης δυστροφίνης καρδιακών θεραπειών προκειμένου να βελτιωθούν οι επιπτώσεις στον ασθενή. Η φυσική πορεία της μυοκαρδιοπάθειας σε θηλυκού φύλου φορείς μιας μετάλλαξης η οποία μπορεί να προκαλέσει ασθένειες θα πρέπει να διαλευκανθεί, και είναι απαραίτητη η υλοποίηση μελετών προκειμένου να αναγνωριστούν οι βέλτιστες διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές για τα κορίτσια και τις γυναίκες που επηρεάζονται από αυτή.

Δεδομένου ότι τα σπονδυλικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν μια πρόωμη εκδήλωση της ευπάθειας των οστών και ότι οι παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών εμφανίζονται σύντομα, η διενέργεια διαμήκων κλινικών δοκιμών που αφορά στην πρόληψη της οστεοπόρωσης θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, με τα σπονδυλικά κατάγματα να αποτελούν ένα βασικό δείκτη εκτίμησης. Η διενέργεια περαιτέρω μελετών είναι επίσης απαραίτητη προκειμένου να αξιολογηθούν οι δυνατότητες που προσφέρουν οι θεραπείες με αυξητικές ορμόνες ώστε να αποτραπεί η ευπάθεια των οστών και οι αναβολικοί παράγοντες, όπως είναι η παραθυρεοειδική ορμόνη ή τα αντισώματα έναντι της σκληροστίνης, και να αντιμετωπιστεί η οστεοπόρωση.

Οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές χειρουργικών τεχνικών για την ορθοπεδική διαχείριση είναι απαραίτητες ανάλογα με την περίπτωση, όπως και η καλύτερη κατανόηση των μυοσκελετικών επιπλοκών και των βέλτιστων δεικτών εκτίμησης προκειμένου να αξιολογηθούν οι μυοσκελετικές συνέπειες των διαθέσιμων και αναδυόμενων θεραπειών για την αντιμετώπιση της DMDD. Επιπρόσθετες μελέτες αναφορών από ασθενείς και τις οικογένειές τους θα βοηθούσαν στην καθοδήγηση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων αναφορικά με τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων των κάτω άκρων και σπονδυλοδεσιών.

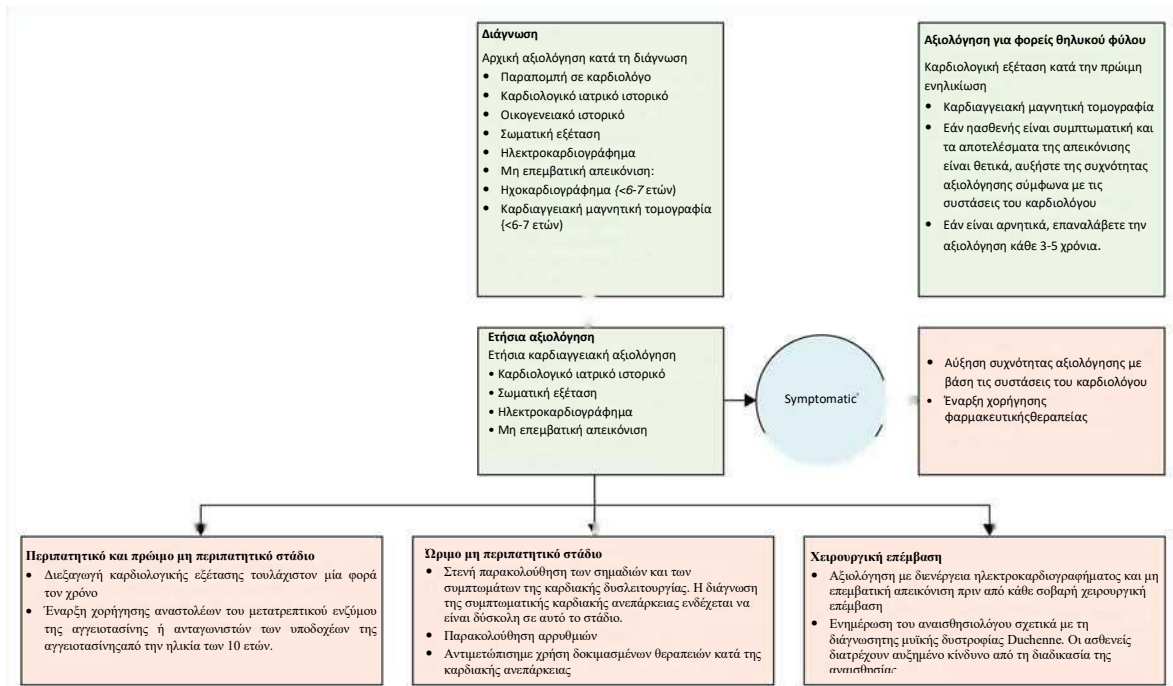
Συμπληρωματικό Υλικό

Για συμπληρωματικό υλικό ανατρέξτε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της PubMed.

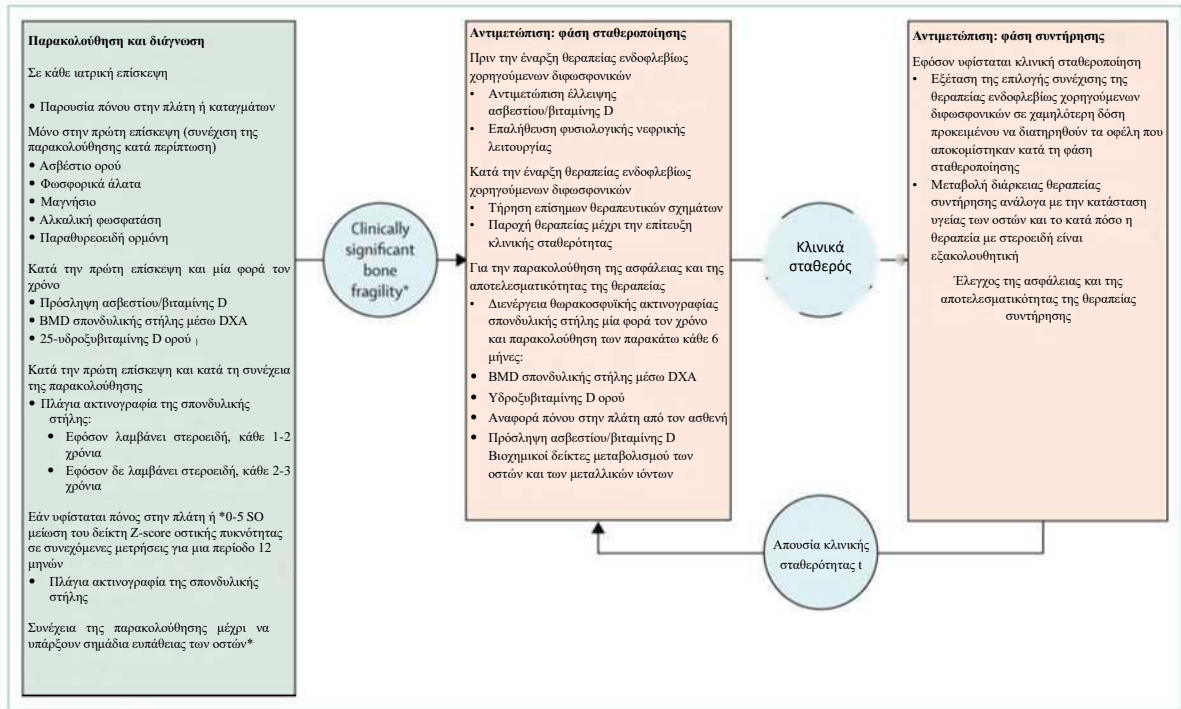
Περιπατητικό στάδιο	Πρώμο μη περιπατητικό στάδιο	Ωρμο μη περιπατητικό στάδιο
Αξιολογήσεις		
Μία φορά τον χρόνο: FVC	Δύο φορές τον χρόνο: FVC, MIP/MEP, PCF, SpO ₂ , p _t CO ₂ /p _e CO ₂	
Μελέτη ύπνου με* τη μέθοδο της καπνογραφίας για τον εντοπισμό σημάδιων και συμπτωμάτων αποφρακτικής άπνοιας ή διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου.		
Παρεμβάσεις		
Ανοσοποίηση με τη χορήγηση εμβολίων του πνευμονιόκοκκου και αδραντοποιημένου εμβολίου της γρίπης μία φορά τον χρόνο.		
	Αύξηση του εισπνεόμενου όγκου όταν η FVC προβλέπεται να είναι ≤60%	
	Χρήση συσκευής υποβοήθησης βήχα όταν η FVC προβλέπεται να είναι <50%, η PCF <270 L/min, ή η MEP <60 cm H ₂ O	
	Παροχή υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας με εφεδρικό ρυθμό αναπνοής (κατά προτίμηση με επεμβατικά) όταν υπάρχουν σημάδια ή συμπτώματα υποαερισμού ή άλλης αναπνευστικής διαταραχής στον ύπνο, μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις μελέτες ύπνου, όταν η FVC προβλέπεται να είναι <50%, η MIP <60 cm H ₂ O, ή αρχική τιμή αφύπνισης SpO ₂ <95% ή η pCO ₂ >45 mm Hg	
	Επιπλέον χρήση υποβοηθούμενου αερισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας όταν, παρά την παροχή αερισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας παρατηρούνται SpO ₂ <95% και pCO ₂ >45 mm Hg, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ή συμπτώματα δύσπνοιας σε κατάσταση αφύπνισης.	

Εικόνα 1 Αξιολογήσεις και παρεμβάσεις σχετικά με την παροχή αναπνευστικής φροντίδας σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne για κάθε στάδιο της ασθένειας

DMD (Duchenne muscular dystrophy)= Μυϊκή Δυστροφία Duchenne FVC = δυναμική ζωτική χωρητικότητα MEP = μέγιστη εκπνευστική πίεση. MIP = μέγιστη εισπνευστική πίεση. PCF = μέγιστη ροή βήχα. p_eCO₂= τελοεκπνευστική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα p_tCO₂= διαδερμική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα SpO₂ = κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα μέσω παλμικής οξυμετρίας. *Ανατρέξτε στο κείμενο για τους ορισμούς των αποτελεσμάτων των μελετών ύπνου. Όλες οι οριακές τιμές PCF, MEP και MIP ισχύουν για εφήβους μεγαλύτερης ηλικίας και για ενήλικους ασθενείς. {Κόπωση, δύσπνοια, πρωινοί ή συνεχείς πονοκέφαλοι, συχνές νυχτερινές αφυπνίσεις ή δυσκολία στο ξύπνημα, υπερυπνία, αφυπνίσεις με δύσπνοια και ταχυκαρδία ή συχνοί εφιάλτες. §Υποστηρίζουμε σθεναρά τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων υποβοηθούμενου αερισμού αντί για τη διενέργεια τραχειοστομίας με στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή. Οι ενδείξεις για τη διενέργεια τραχειοστομίας περιλαμβάνουν την προτίμηση του ασθενή, την αδυναμία του ασθενή να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά τον μη επεμβατικό αερισμό, τις τρεις αποτυχημένες απόπειρες αποσωλήνωσης κατά τη διάρκεια σοβαρής ασθένειας παρά τη βέλτιστη χρήση μη επεμβατικού αερισμού και μηχανικής συσκευής υποβοήθησης βήχα, ή την αναποτελεσματικότητα των μη επεμβατικών μεθόδων υποβοηθούμενης βήχα προκειμένου να αποτραπεί η εισρόφηση των εκκρίσεων στους πνεύμονες εξαιτίας της εξασθένησης των προμηκικών μυών.

**Εικόνα 2**

Καρδιολογική παρακολούθηση, διάγνωση και αλγόριθμος θεραπείας για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne



Εικόνα 3 Παρακολούθηση, διάγνωση και αλγόριθμος θεραπείας οστεοπόρωσης για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne

BMD = οστική πυκνότητα DM (Duchenne muscular dystrophy)= Μυϊκή Δυστροφία Duchenne DXA = απορροφησιομετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας *Σημάδια κλινικά σοβαρής ευπάθειας των οστών αποτελούν τα ήσσονος σημασίας κατάγματα των μακρών οστών ή των σπονδύλων. Η έννοια της κλινικής σταθερότητας αναφέρεται στην απουσία μη σπονδυλικών καταγμάτων, στη σταθερή επιούλωση των σπονδυλικών καταγμάτων, στην απουσία νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε πρώην φυσιολογικά σπονδυλικά σώματα, στην απουσία άλγους στα οστά και στην πλάτη και σε δείκτη Z-score οστικής πυκνότητας κατάλληλο για Z score ύψους ή μεγαλύτερου από -2 SD.

Περπατητικό στάδιο	Πρώιμο μη περπατητικό στάδιο	Ωριμο μη περπατητικό στάδιο
Αξιολογήσεις		
Αξιολόγηση εύρους κίνησης τουλάχιστον κάθε 6 μήνες		
Διενέργεια οπτικής επιθεώρησης της σπονδυλικής στήλης μία φορά τον χρόνο	Διενέργεια οπτικής επιθεώρησης της σπονδυλικής στήλης κάθε 6 μήνες	
Διενέργεια ακτινογραφικής αξιολόγησης εφόσον παρατηρηθεί κύρτωση ή οπτική επιθεώρηση καθίσταται δύσκολη	Διενέργεια ακτινογραφίας όταν οι ασθενείς περνούν στο μη περπατητικό στάδιο. Σε περίπτωση που έχει παρατηρηθεί κύρτωση, διενέργεια ακτινογραφίας κάθε 6 μήνες έως 1 χρόνο, ανάλογα με τη σκελετική ωρίμανση. Παραπομπή σε ορθοπεδικό χειρουργό εάν η κύρτωση είναι >20°	Διενέργεια ετήσιων οπισθοπρόσθιων ακτινογραφιών σπονδυλικής στήλης σε όρθια θέση για ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με εξελκτική σκολίωση
Παρεμβάσεις		
Με βάση τις οδηγίες του φυσικοθεραπευτή, εφαρμογή ενός προγράμματος διατάσεων στο σπίτι το οποίο να επικεντρώνεται στους αστραγάλους, στα γόνατα και στα ισχία		
	Με βάση τις οδηγίες του εργοθεραπευτή, πρόσθεση διατάσεων των άνω άκρων	
Όταν η παθητική ραχιαία κάμψη είναι <10°, χρήση εξατομικευμένης κνημοποδικής όρθωσης κατά τη διάρκεια της νύχτας τοποθετημένης σε ουδέτερη θέση	Χρήση εξατομικευμένης κνημοποδικής όρθωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας προκειμένου να καθυστερήσει η επιδείνωση της ραβδύποδοιας	Συνέχεια της χρήσης κηδεμόνων των κάτω άκρων. Ενδέχεται να είναι κατάλληλη η κατασκευή εξατομικευμένου νάρθηκα για τους καρπούς και τα χέρια
Παραπομπή για διενέργεια χειρουργικής επέμβασης στο πόδι και στον Αχίλλειο τένοντα προκειμένου να βελτιωθεί η βάδιση εφόσον υφίσταται σημαντική σύσπαση στον αστράγαλο και ικανοποιητική δύναμη στον τετρακέφαλο μηριαίο μυ και στον εκτείνων μυ του ισχίου.	Ένταξη προγράμματος στάσης σε όρθια θέση χρησιμοποιώντας συσκευές και αναπνευστικά αμαξίδια στήριξης όρθιας θέσης	Χρήση προγραμμάτων στάσης σε όρθια θέση με προσοχή
	Παραπομπή για διενέργεια χειρουργικής επέμβασης στο πόδι και στον αστράγαλο προκειμένου να βελτιωθεί η στάση μόνο εφόσον ζητηθεί από τον ασθενή	
Αποφυγή χρήσης όρθωσης σπονδυλικής στήλης		
Παροχή οδηγιών σχετικά με την πρόληψη των καταγμάτων στις οικογένειες		
Λήψη συμβουλής καρδιολόγου και αναπνευστικού θεραπευτή πριν και μετά από κάθε χειρουργική επέμβαση		
Παραπομπή για φυσιοθεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση	Παραπομπή για οπίσθια σπονδυλική εμφύτευση και σπονδυλοδεσία εφόσον η σπονδυλική κύρτωση είναι >20-30° σε ασθενείς που βρίσκονται στην προεφηβική ηλικία και δεν ακολουθούν θεραπεία με κορτικοστεροειδή . Παροχή προεγχειρητικής και μεταεγχειρητικής αξιολόγησης με φυσιοθεραπεία	Παραπομπή για οπίσθια σπονδυλική εμφύτευση και σπονδυλοδεσία εφόσον η κύρτωση είναι εξελκτική
Διασφάλιση ότι οι οικογένειες και η ιατρική ομάδα είναι ενημερωμένοι σχετικά με το σύνδρομο λιπώδους εμβολής.		

Εικόνα 4

Παρατηρήσεις σχετικά με την παροχή ορθοπεδικής και χειρουργικής φροντίδας σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne για κάθε στάδιο της ασθένειας.

Αξιολόγηση και εκπαίδευση

Αξιολόγηση και εκπαίδευση από εργοθεραπευτή ή φυσιοθεραπευτή.

- Ελαχιστοποίηση κινδύνων πτώσεων σε όλα τα περιβάλλοντα, συμπεριλαμβανομένων της επιφάνειας βάδισης, του εδάφους και των εμποδίων
- Παροχή εκπαίδευσης για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους σχετικά με την ασφάλεια του αναπηρικού αμαξιδίου. Προσοχή στο γεγονός ότι οι πτώσεις από το αναπηρικό αμαξίδιο αποτελούν συχνή αιτία τραυματισμών
- Παροχή εκπαίδευσης στις οικογένειες σχετικά με την ασφάλεια κατά τη ν άρση και τη μεταφορά από και στο αναπηρικό αμαξίδιο και σε διάφορες επιφάνειες σε όλα τα περιβάλλοντα

Κοινές παρατηρήσεις ή πιθανές τροποποιήσεις

Ασφάλεια του οικιακού περιβάλλοντος

- Απομάκρυνση εμποδίων όπως χαλιά, παιχνίδια, κορδόνια και ακαταστασία

Ασφάλεια σε άνισες ή ολισθηρές επιφάνειες

- Ιδιαίτερη προσοχή κατά την παραμονή σε εξωτερικούς χώρους εξαιτίας της ανισότητας των επιφανειών
- Χρήση υποδημάτων πλίνθας για προστασία κατά των πτώσεων κατά τη βόλτη σε ολισθηρές επιφάνειες γύρω από νερό
- Χρήση αντιολισθητικών πελμάτων στις κνημοποδικές άρθρωσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος πτώσης κατά τη βόλτη προς και από το μπάτιο

Αποφυγή πτώσεων από το αναπηρικό αμαξίδιο ή από τη συσκευή κίνησης

- Συνεχής χρήση ζώνης
- Χρήση μηχανισμού για αποφυγή ανατροπής στο αναπηρικό αμαξίδιο

Ασφαλής μεταφορά στο και από το αναπηρικό αμαξίδιο

- Εξετάστε την επιλογή χρήσης προσαρμοστικού εξοπλισμού και συστήματος ανύψωσης ασθενή για χρήση σε όλα τα περιβάλλοντα προκειμένου να προαχθεί η ασφάλεια και να περιοριστεί ο κίνδυνος πτώσεων ή τραυματισμών κατά τις μεταφορές, την ατομική περιποίηση και τη χρήση του μπάτιου

Ενδεχόμενες οικιακές τροποποιήσεις

- Αντιολισθητικά χαλάκια στην ντουζίερα ή στη μπανιέρα
- Ράβδοι λαβής στην ντουζίερα ή στη μπανιέρα
- Κάθισμα μπάτιου ή άλλος προσαρμοστικός εξοπλισμός μπάτιου
- Αντιολισθητικές προσθήκες για γυμνά ξύλινα σκαλοπάτια
- Κουπαστές και στις δύο πλευρές της σκάλας

Εικόνα 5

Γενικές οδηγίες σχετικά με την πρόληψη των καταγμάτων για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne και τις οικογένειές τους.

Καρδιακή φροντίδα

Πριν από τη διενέργεια κάθε χειρουργικής διαδικασίας θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου. Οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι σχετικά με το γεγονός ότι οι ασθενείς με DMD διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων. Σοβαρές χειρουργικές διαδικασίες

- Οι ασθενείς με DMD διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών δυσλειτουργιών κατά τη διενέργεια σοβαρών χειρουργικών επεμβάσεων
- Το ηχοκαρδιογράφημα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα θα πρέπει να διενεργούνται σε μικρή χρονική απόσταση από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση

Ελάχιστες χειρουργικές επεμβάσεις

- Σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία προτείνεται η διενέργεια καρδιολογικής αξιολόγησης σε περίπτωση που η τελευταία εξέταση πραγματοποιήθηκε πάνω από έναν χρόνο πριν

Αναπνευστική φροντίδα

Προεγχειρητική εκπαίδευση στις τεχνικές υποβοηθούμενου βήχα και μετεγχειρητική χρήση αυτών

- Οι τεχνικές παραγωγής βήχα είναι απαραίτητες για τους ασθενείς με αρχική ροή υποβοηθούμενου βήχα <270 L/min ή αρχική μέγιστη εκπνεόμενη πίεση <60 cm H₂O*

Προεγχειρητική εκπαίδευση στις μεθόδους μη επεμβατικού αερισμού και μετεγχειρητική χρήση αυτών

- Ο μη επεμβατικός αερισμός είναι απαραίτητος για ασθενείς με αρχική FVC που προβλέπεται να είναι <30%
- Ο μη επεμβατικός αερισμός συνιστάται ιδιαίτερα για ασθενείς με FVC προβλέπεται να είναι <50%

Η απωσπλήνωση με παροχή μόνο συμπληρωματικού οξυγόνου χωρίς ταυτόχρονη χρήση μη επεμβατικού αερισμού θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η σπιρομέτρηση δεν ενδείκνυται δεδομένου ότι ενδέχεται να αποβεί αναποτελεσματική σε ασθενείς με αδύναμος αναπνευστικός μύες και ότι υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές

Αναισθησία

Συνιστάται ιδιαίτερα η ολική ενδοφλέβια αναισθησία

Η λήψη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών, όπως το γλωριούχο σουξαμεθόνιο, αντενδείκνυται αυστηρά εξαιτίας της πιθανότητας θανατηφόρων αντιδράσεων

Κίνδυνος ραβδομυόλυσης και υπερκαλιαιμίας

- Οι ασθενείς με DMD κινδυνεύουν να αναπτύξουν ραβδομυόλυση με τη λήψη εισπνεόμενων αναισθητικών ή όταν τους χορηγείται γλωριούχο σουξαμεθόνιο
- Οι επιπλοκές της ραβδομυόλυσης συγχέονται συχνά με την κακοήθη υπερθερμία.

Απώλεια αίματος

Η λήψη ημιποστασικών αναισθητικών προκειμένου να περιοριστεί η απώλεια αίματος δεν συνιστάται εξαιτίας του αιμοδυναμικού κινδύνου στην καρδιοπάθεια σε ασθενείς με DMD

Η τεχνολογία διεγχειρητικής συλλογής αίματος, μαζί με τη χρήση αμινοκαπρούϊκού ή τρανεξαμικού οξέως μπορεί να εξεταστεί ως επιλογή προκειμένου να συμβάλει στη διαχείριση της διεγχειρητικής απώλειας αίματος.

Η μετεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία με χορήγηση ηπαρίνης ή ασπιρίνης δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με DMD.

Οι κάλτσες διαδοχικής συμπίεσης ενδέχεται να ενδείκνυται για την πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης

Εικόνα 6 Χειρουργικές παρατηρήσεις για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne

DMD=μυϊκή δυστροφία Duchenne. FVC = δυναμική ζωτική χωρητικότητα *Οι οδηγίες ισχύουν για εφήβους μεγαλύτερης ηλικίας και για ενήλικους ασθενείς.

