



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE

**Protocol clinic național
(ediția I)**

PCN-403

Chișinău, 2022

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 23.02.2022, proces verbal nr. 2
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
nr. 418 din 05.05.2022 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Distrofia musculară Duchenne”**

Cuprins

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	4
ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE.....	6
PREFAȚĂ.....	7
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	8
A.1. Diagnosticul: Distrofia musculară Duchenne.....	8
A.2. Codul bolii.....	8
A.3. Utilizatorii	8
A.4. Obiectivele protocolului.....	8
A.5. Data elaborării protocolului: 2022.....	8
A.6. Data următoarei revizuirii: 2025.....	8
A.7. Lista autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.....	8
A.8. Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN.....	8
defined.	
A.9. Definițiile folosite în document.....	9
A.10. Informația epidemiologică.....	9
B. PARTEA GENERALĂ	10
B.1. Nivel de instituții de asistență medicală primară.....	10
B.2. Nivel de instituții de asistență medicală secundară.....	11
B.3. Nivel de instituții de asistență medicală terțiară.....	12
C. ALGORITMI DE CONDUCERE	14
C.1. Algoritm general de îngrijirea completă a persoanelor cu DMD.....	14
C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor.....	16
C.2.1. Clasificarea DMD.....	16
C.2.2. Factorii de risc.....	17
C.2.3 Anamneza.....	17
C.2.4. Acuze.....	17
C.2.5. Examenul fizic.....	18
C.2.6. Investigații.....	18
C.2.7. Algoritm diagnosticului clinic pozitiv.....	20
C.2.8. Algoritm diagnosticului prenatal al DMD.....	21
C.2.9. Algoritm managementului neuro-musculo-scheletal.....	22
C.2.10. Algoritm managementului osteoporozei la pacienții cu DMD.....	23
C.2.11. Algoritm managementului îngrijirii ortopedice și chirurgicale la pacienții cu DMD.....	25
C.2.12. Algoritm managementului reabilitării.....	28
C.2.13. Algoritm pregătirii pentru proceduri chirurgicale.....	30
C.2.14. Algoritm managementului endocrin.....	31
C.2.15. Algoritm managementului pulmonar.....	33
C.2.16. Algoritm managementului cardiac.....	38
C.2.17. Algoritm managementului nutrițional, al deglutiției și gastrointestinal.....	42
C.2.18. Consultul altor specialiștilor.....	45
C.2.19. Algoritm managementului psihosociale.....	45
C.3. Diagnostic diferențial.....	46
C.4. Criteriile de spitalizare.....	47

C.5. Tratament.....	47
C.6. Asistența paliativă	50
C.7. Profilaxie	51
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	52
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	54
ANEXE	56
Anexa 1. Evaluări neuromusculare sugerate pentru pacienții cu distrofie musculară Duchenne .	56
Anexa 2. Scala pentru evaluarea stării funcționale a copilului	58
Anexa 3. Lista delețiilor la care pacienții cu DMD pot fi susceptibili pentru tratament de tip Exon Skipping	61
Anexa 4. Lista medicamentelor utilizate în tratamentul DMD și nivelul dovezilor	62
Anexa 5. Ghid pentru părinți în vederea managementului Distrofiei Musculare Duchenne	63
Anexa 6. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile din protocol.....	65
BIBLIOGRAFIE.....	67

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Distrofia musculară Duchenne/Becker (OMIM – 310200) este o maladie ereditară rară cu transmitere autozomal recesivă, X-linkată, cauzată de o deficiență genetică a proteinei distrofina, se caracterizează prin deteriorarea progresivă a mușchilor proximali și ca urmare complicațiile multisistemice - cardiace, ortopedice, respiratorii și al.
- Conform Registrului Național a bolilor neuromusculare frecvent întâlnite și Biobancii ADN a pacienților cu aceste boli în populația din Republica Moldova frecvența miodistrofiei Duchenne/Becker este 9,13 la 100.000 persoane care corespunde datelor Orphanet (4.78-15.1)
- Algoritmul general de îngrijirea completă a persoanelor cu DMD include în sine lucru multidisciplinar în comun cu specialiști: genetician, neurolog, reabilitolog, pulmonolog, cardiolog, endocrinolog, gastrolog, ortoped, psiholog și alți la necesitate.
- Conform fenotipul Distrofia musculară poate manifesta ca formă severă (Duchenne) cu debut în vârstă de 2-5 ani și progresarea malignă cu paraliză flască progresivă sau prin paraliză progresivă a diferitor grupe musculare, contracția musculară, imobilitatea; sau formă mai benignă (Becker) cu demarare mai tardivă, progresarea lentă a simptomelor de miopatie și menținerea capacității de a se deplasa singuri până la 12-15 ani, în pofida depistării disfuncției ale genei distrofinei.
- Conform fazei bolii se clasifică: fază presimptomatică, faza ambulatorie timpurie, faza ambulatorie târzie, faza non-ambulatorie timpurie, faza non-ambulatorie târzie.
- Repere importante în colectarea anamnezelor: diagnosticul de „miodistrofie progresivă” stabilit la rudele de sex masculin din partea mamei sau o boală neuromusculară nespecificată, prezența în familia de purtătoare de femei ale genei patologice; expunerea mamei la factori teratogeni în perioadă preconcepțională: infecție HIV, TORCH, expunerea la toxine, medicamente, droguri; sex masculin la pacient și niveluri ridicate de ALT, AST, CK; debutul manifestărilor clinice: în vârstă 3-5 ani (forma Duchenne), sau mai târziu 8-10 ani (forma Becker);
- Acuze motorii se manifestă prin: semnul Gowers la ridicarea de jos, mers anormal, pseudohipertrofia gambelor, incapacitate de a sări, rezistență scăzută, control slab asupra capului atunci când este ridicat, dificultăți la urcatul scărilor, platfus, căderi frecvente sau neîndemănare, retard motor global, hipotonie, incapacitatea de a ține pasul cu colegii, pierderea abilităților motorii, dureri musculare sau crampe, mers pe vârfuri, dificultăți la alergat sau cățărare.
- Acuzele non-motorii se manifestă prin: probleme comportamentale, retard cognitiv, deficit de dezvoltare sau creștere nesatisfăcătoare în greutate, probleme de învățare și atenție, retard de limbaj sau dificultăți de articulare, dezvoltarea complicațiilor cardiologice ale bolii, dezvoltarea complicațiilor ortopedice ale bolii, dezvoltarea complicațiilor respiratorii ale bolii.
- Lista investigațiilor include: paralicnice (CK, CK-MB, ALT, AST, LDH, Ionograma), instrumentale (ecografie musculară, electromiografie, ecocardiografie, radiografie toracelui, CT pulmonar, USG organelor abdominale), investigațiile molecular-genetice.
- Considerente de îngrijire pentru inițierea și utilizarea tratamentului cu glucocorticoizi la pacienții cu distrofie musculară Duchenne - doza de inițiere recomandată prednisolon 0,75 mg/kg pe zi, sau Deflazacort 0,9 mg/kg pe zi
- Linia de dezvoltare a medicamentelor pentru DMD s-a modificat dramatic după publicarea considerentelor de îngrijire din 2010, iar tabloul complet al studiilor pentru tratamentul DMD se modifică în mod continuu; informații actualizate sunt disponibile la ClinicalTrials.gov și în Platforma Registrului de Studii Clinice Internaționale a OMS. DMD este o boală rară, iar numărul tot mai mare de studii pentru DMD este o provocare pentru capacitatea studiului clinic datorită numărului scăzut de pacienți care se califică pentru participare. Se preconizează că necesitatea de a optimiza recrutarea pacienților va promova inițiative care să sprijine pregătirea studiului, cum ar fi registrele de pacienți, identificarea evaluărilor semnificative din punct de vedere clinic și studiile de istorie naturală.
- În august 2014, Ataluren a primit autorizație condiționată de punere pe piață din partea Comisiei Europene pentru utilizare în Uniunea Europeană, vizând aproximativ 11% dintre băieții cu DMD cauzată de un codon stop la nivelul genei distrofinei. În septembrie 2016, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat utilizarea eteplirsen, care vizează aproximativ 13% dintre

băieții cu o mutație la nivelul genei distrofinei care poate conduce la sărirea exonului 51, prin procedură de autorizare accelerată. Ataluren și eteplirsen sunt primele dintr-o serie de terapii specifice mutației care obțin aprobare din parte agențiilor de reglementare. Alte terapii de restaurare a distrofinei sunt în curs de dezvoltare, iar unele sunt aproape sau chiar în curs de revizuire de către agențiile de reglementare. FDA a acordat, de asemenea, aprobarea completă pentru deflazacort, ceea ce face ca acesta să fie primul glucocorticoid cu indicație specifică în DMD.

- Însă Agenția Europeană pentru Medicamente a refuzat autorizația de punere pe piață pentru eteplirsenum, după ce Comitetul pentru medicamente de uz uman a fost îngrijorat de faptul că primul studiu, la care au participat doar 12 pacienți, nu a comparat eteplirsenum cu placebo după perioada de 24 de săptămâni, în acest interval neexistând o diferență semnificativă între eteplirsenum și placebo în ceea ce privește distanța parcursă în mers timp de 6 minute. Metodele de comparare a rezultatelor din studiile principale cu datele istorice nu au fost satisfăcătoare pentru a demonstra eficacitatea medicamentului. Comitetul a considerat că erau necesare date suplimentare pentru a demonstra că distrofina mai scurtă produsă în cantități foarte mici în urma tratamentului cu Exondys are beneficii de durată relevante pentru pacient. Prin urmare, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru eteplirsen în tratamentul DMD nu poate fi stabilit și a recomandat refuzul autorizației de introducere pe piață pentru acest medicament. Refuzul CHMP a fost confirmat în urma reexaminării.

- Alte clase de medicamente din studiile pentru DMD includ medicamente care vizează miostatina, molecule antiinflamatorii și antioxidante, compuși pentru reducerea fibrozei, medicamente pentru îmbunătățirea vasodilatației, medicamente pentru îmbunătățirea funcției mitocondriale și medicamente pentru reglarea utrofinei. Cu toate acestea, fără studii clinice finalizate și fără aprobarea agențiilor de reglementare, niciunul dintre aceste medicamente nu poate fi prescris pentru persoanele cu DMD.

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

ADHD	Tulburarea de deficit de atenție și hiperactivitate
AFO	Orteze pentru gleznă și picior
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
CK	Creatinkinaza
CK-MB	Creatinkinaza miocardică
CMF	Centrul medicilor de familie
CHMP	Comitetul pentru medicamente de uz uman
CSRGM	Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
DMB	Distrofie musculară Becker
DMD	Distrofia musculară Duchenne
DMD/B	Distrofie musculară Duchenne/ Becker
DMO	Densitate minerală osoasă
DXA	Absorbțiomtria duală cu raze X
EMG	Electromiografia
eNOS	Gena sintetazei endoteliale de oxid nitric
FDA	Administrația americană pentru alimente și medicamente
FVC	Capacitate vitală forțată
HIV	Virusul imunodeficienței umane
IMSP IMC	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului
KAFO	Orteze pentru genunchi, gleznă și picior
LDH	Lactat dehidrogenaza
LGMU	Laboratorul de Genetică Moleculară Umană
MLPA	Multiple Ligation Probe Amplification
MPCR	Reacția multiplex de polimerizare în lanț
MS	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
MTHFR	Metilentetrahidrofolatreductază
MTR	Metionin-sintază
MTRR	Metionin-sintază-reductază
NGS	Secvențierea de nouă generație
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organizația mondială a sănătății
PCN	Protocol clinic național
PCR	Reacție de polimerizare în lanț
QF-PCR	Reacția cantitativă în fluorescență de polimerizare în lanț
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SÎE	Secvențierea întregului exom
SÎG	Secvențierea întregului genom
SUG	Secvențierea de ultima generație
TC	Tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VNI	Ventilația non-invazivă
VPA	Ventilația pulmonară artificială
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii geneticieni, specialiști din Clinică Pediatrie cadrul IMSP Institutului Mamei și Copilului (Clinica Neurologie, Cardiologie, Pulmonologie), specialiști din Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul Clinic Național (PCN) este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind distrofia musculară Duchenne (DMD), cu elucidarea particularităților regionale de management al patologiei la diverse etape de acordare a asistenței medicale. Acest protocol va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Clase de recomandare		
Clase de recomandare	Definiție	Termeni recomandați
Clasa I	Dovezi și/sau consens general că un anumit tratament sau procedură este benefic/ă, util/ă, eficient/ă	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea unui tratament sau procedură	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile optează pentru utilitate/eficacitate	Ar trebui luată în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin concludente	Poate fi luată în considerare
Clasa III	Dovezi sau consens general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficientă și în unele cazuri poate fi dăunătoare	Nu se recomandă

Niveluri de evidență	
Nivel de evidență A	Date provenite din multiple studii randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau din studii mari, nerandomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Distrofia musculară Duchenne

Exemple de diagnostice clinice:

- Distrofia musculară Duchenne (malignă);
- Distrofia musculară Becker (benignă);

A.2. Codul bolii

- G 71 Leziuni musculare primare
- G71.0 Distrofia musculară Duchenne/Becker, X-linkat

A.3. Utilizatorii

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (pediatri, neurologi, geneticieni, gastrologi, pulmonologi, cardiologi, ortopezi etc.);
- secțiile de pediatrie și terapie din spitalele raionale și municipale;
- secțiile specializate ale IMSP IMC;
- secțiile consultative ale IMSP IMC;
- laboratorul științific de genetică moleculară umană al IMSP IMC;
- farmaciile CMF și ale spitalelor.

Notă: Protocolul poate fi utilizat și de alți specialiști, în caz de necesitate.

A.4. Obiectivele protocolului

1. A spori depistarea precoce și recunoașterea cazurilor de DMD printre copii (caz suspect, probabil, confirmat).
2. A îmbunătăți calitatea asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DMD (caz suspect, probabil, confirmat).
3. A spori calitatea examinării, tratamentului și supravegherii copiilor cu DMD (caz confirmat).
4. A reduce rata de complicații și letalitatea la copiii cu DMD (caz confirmat).
5. A ameliora măsurile de profilaxie a DMD prin testare prenatală și consilierea familiilor cu risc crescut pentru DMD.

A.5. Elaborat: 2022

A.6. Revizuit: 2027

A.7. Lista autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția
<i>Sacără Victoria</i>	dr. hab. șt. biol., conf. universitar, șef Laborator de Genetică Medicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, victoriasacara@hotmail.com
<i>Hadjiu Svetlana</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef Clinică Neurologie Pediatrică, Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, svetlana.hadjiu@usmf.md
<i>Revenco Ninel</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, ninel.revenco@usmf.md
<i>Palii Ina</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Director Clinică Pediatrie, Șef secție cardiologie, IMSP IMC, ina.palii@usmf.md
<i>Șciuca Svetlana</i>	dr. hab. șt. med., profesor universitar, Șef Clinică Pulmonologie, Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, svetlana.sciuca@usmf.md
<i>Secu Doina</i>	Biolog, master în biologie moleculară, Laboratorul Genetică Moleculară Umană, IMSP IMC, doctorand USMF „Nicolae Testemițanu”, secudoina95@gmail.com
<i>Rodoman Iulia</i>	Master în biologie moleculară, pediatru în Clinică Cardiologie, IMSP IMC, doctorand USMF „Nicolae Testemițanu”, iulia.rodoman@gmail.com

A.8. Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN

Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Distrofia musculară Duchenne/Becker (OMIM – 310200) este o maladie ereditară rară cu transmitere autozomal recesivă, X-linkată, cauzată de o deficiență genetică a proteinei distrofină, se caracterizează prin deteriorarea progresivă a mușchilor proximali și ca urmare complicațiile multisistemice - cardiace, ortopedice, respiratorii și al [1][2].

Secvențierea ADN-ului este o metodă ce permite determinarea secvenței nucleotidice a unei molecule de ADN, stabilirea structurii genei, secvența de amino-acizi a proteinei codificată de genă precum și determinarea tipului de mutație.

Fenotip este un ansamblu de caractere sau trăsături, ale unui organism: de exemplu morfologia, proprietățile biochimice sau fiziologice, dezvoltarea, comportarea. Fenotipurile rezultă din exprimarea genelor organismului (factorii genetici) și din influența factorilor ambientali (factori epigenetici), ca și din posibila interacțiune a acestor două elemente.

Amniocenteză reprezintă o procedură prin care se realizează prelevarea unei probe de lichid amniotic în săptămânile 15-17 de gestație prin intermediul puncției abdominale efectuate în scopul diagnosticului prenatal.

Genă este un segment de ADN cu secvență particulară de nucleotide care determină transmiterea și manifestarea unor caractere ereditare.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) reprezintă o metodă de amplificare enzimatică in vitro a unei anumite secvențe de ADN.

Genotip reprezintă constituția ereditară a unui organism reprezentată de totalitatea fondului de gene prezent în genomul său.

A.10. Informația epidemiologică

DMD este o patologie inclusă în lista bolilor rare Orphanet și prezintă o incidență care variază în Europa de la aproximativ 1 din 5 000 la 1 din 10 000 nou-născuți vii de sex masculin. În România incidența variază între 1 din 3300 și 1 din 6000 nou-născuții vii de sex masculin adică aproximativ 20-30 nou-născuți vii de sex masculin cu DMD anual. Rata de incidență în populația canadiană a fost 1 la 3600 (sau 27,8 la 100 000) nou-născuți vii de sex masculin pe an. Rata de incidență din țările europene variază de la 10,71 (Italia), 17,69 (Estonia) la 18,8 (Danemarca) la 100 000 de bărbați născuți vii pe an [3–5].

Conform Registrul Național a bolilor neuromusculare frecvent întâlnite și Biobancii ADN a pacienților cu aceste boli în populația din Republica Moldova frecvența miodistrofiei Duchenne/Becker este 9,13 la 100.000 persoane care corespunde datelor Orphanet (4.78-15.1) (Orphanet Report Series, Jan, 2019), în Rusia – 1,35-11,23 la 100.000 persoane. Numărul maxim de cazuri de DMD/B a fost constatat în mun. Chișinău, Transnistria și r. Hîncești; un număr minim de cazuri a fost înregistrat în municipiul Bălți, în raioanele: Leova, Strășeni, Orhei, Rîșcani, UTA Găgăuzia [3,5,6].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de instituții de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Recunoașterea semnelor clinice precoce ale DMD	Recunoașterea semnelor clinice precoce ale DMD va permite stabilirea diagnosticului oportun, monitorizarea sarcinii și evoluției acesteia.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea factorilor de risc (Caseta 2); • Colectarea anamnezei (Caseta 3); • Examenul fizic (Caseta 5); • Investigații paraclinice pentru diagnosticul DMD și pentru supravegherea evoluției bolii (Caseta 6, Caseta 7); • Estimarea indicațiilor pentru consultația pediatrului sau terapeutului licențiat în genetică.
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea topicii.	Îndreptarea în instituții specializate pentru evaluare și reevaluare clinico-explorativă.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultul multidisciplinar (medic genetician, neurolog, cardiolog, pulmonolog, gastrolog, ortoped, chirurg, etc -) • Evaluarea criteriilor de spitalizare. (Caseta 34)
2. Tratamentul		
2.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață și adaptarea lui la patologia de bază, cu scopul ameliorării calității vieții și evitării complicațiilor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului); • Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere; • Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex: spălarea pe mâini, igiena orală), pentru evitarea ulterioarelor suprainfecții; • Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre DMD.
2.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul este simptomatic cu scop de ameliorare a semnelor și simptomelor clinice, prevenirea infecțiilor, complicațiilor din partea organelor	<ul style="list-style-type: none"> • Tratament simptomatic și chirurgical corectiv al malformațiilor congenitale și dobândite (Caseta 14, Caseta 18, Caseta 23, Caseta 25, Caseta 35,).

	interne și/sau tratamentul lor precoce.	<ul style="list-style-type: none"> • Continuarea tratamentului prescris la nivel III (glucocorticoizi, tratament genetic).
3. Supravegherea		
3.1. Supravegherea permanentă a pacientului pe parcursul vieții	Tratamentul suportiv va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor de afectare a organelor interne.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea respectării tratamentului prescris de specialiști.
4. Recuperarea	Tratament de recuperare – masaj, fizio- și kinetoterapie.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor.

B.2. Nivel de instituții de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Confirmarea DMD	Elaborarea programelor terapeutic-diagnostice în conformitate cu particularitățile clinico-evolutive ale formelor nozologice la copii și adulți.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>Caseta 3</i>) • Examenul clinic (<i>Caseta 5</i>) Recomandabil <ul style="list-style-type: none"> • Investigații biochimice: ALT, AST, CK, CK-MB, LDH fiecare an. • Trimiterea la testarea genetică – anume care (<i>Figura 1</i>).
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea topicii	Îndreptarea în instituții specializate la nivel terțiar pentru evaluare și reevaluare clinico-explorativă.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil. • Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>Caseta 34</i>)
2. Tratamentul		
2.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață și adaptarea lui la patologia de bază, cu scopul evitării complicațiilor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului); • Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere; • Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex.: spălarea pe

		mâini, igiena orală); <ul style="list-style-type: none"> Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre DMD.
2.2. Tratamentul medicamentos și chirurgical	Tratamentul este simptomatic cu scop de ameliorare a semnelor clinice, prevenirea infecțiilor, complicațiilor din partea organelor interne și/sau tratamentul lor precoce.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul medicamentos și chirurgical corectiv la necesitate (<i>Caseta 14, Caseta 18, Caseta 23, Caseta 25, Caseta 35</i>).
3. Supravegherea		
3.1. Supravegherea permanentă a pacientului pe parcursul vieții	Monitorizarea eficacității supravegherii medicale în asistența medicală primară. Tratamentul permanent va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor de afectare a organelor interne.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supravegherea tratamentului indicat. Evaluarea dinamicii boli Teste USG abdomen, ECOCG fiecare 6 luni
4. Recuperarea		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor.

B.3. Nivel de instituții de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
		Consiliu de o zi multidisciplinar
1. Spitalizarea		<ul style="list-style-type: none"> Obligatoriu: Spitalizarea în secțiile de pediatrie specializate, terapie și/sau în SATI conform criteriilor de spitalizare
2. Diagnosticul		
2.1. Diagnosticul și confirmarea DMD	<p>Diagnosticul precoce și tratamentul de bază din start poate controla evoluția bolii și micșora incidența complicațiilor grave.</p> <p>Monitorizarea reacțiilor adverse posibile în cadrul tratamentului va minimaliza complicațiile posibile</p>	Investigații obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> Aprecierea factorilor de risc (<i>Caseta 2</i>); Colectarea anamnezei (<i>Caseta 3</i>); Examenul fizic (<i>Caseta 5</i>); Estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor: medic genetician, neurolog, cardiolog, ORL, nefrolog, gastrolog,

	din partea organelor interne.	<p>ortoped, chirurg etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea diagnosticului diferențiat. • Diagnostic.
		Follow-up
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Scopul tratamentului este controlul complicațiilor și maladiilor asociate.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul simptomatic și chirurgical corectiv (<i>Caseta 14, Caseta 18, Caseta 23, Caseta 25, Caseta 35, 0</i>). • Tratament genetic – inițierea tratamentului și supravegherea efectelor adverse fiecare 6 luni.
3.2. Tratamentul nemedicamentos		<p>La indicații speciale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul nonfarmacologic (<i>0, Caseta 35</i>)
4. Externarea		
		<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul confirmat detaliat; • Rezultatele investigațiilor efectuate; • Recomandările pentru medicul de familie; • Recomandările explicite pentru pacient.

C. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1. Algoritm general de îngrijirea completă a persoanelor cu DMD [7]

	Stadiul 1: La diagnostic	Stadiul 2: Ambulator timpuriu	Stadiul 3: Ambulator târziu	Stadiul 4: Non-ambulator timpuriu	Stadiul 5: Non-ambulator târziu
Management neuromuscular	Orientarea echipei multidisciplinare, recomandarea de noi terapii, oferirea de suport, instruire și consiliere genetică pentru pacient și familie				
	Se asigură că schema de imunizare este la zi	Se evaluează funcția, forța și raza de mișcare cel puțin o dată la 6 luni pentru a defini stadiul bolii			
	Se discută utilizarea glucocorticoizilor	Se inițiază și se gestionează utilizarea glucocorticoizilor			
	Femeile purtătoare trebuie trimise la cardiolog				Se asigură coordonarea îngrijirilor de la sfârșitul vieții
Management reabilitare	Se asigură evaluări multidisciplinare complete, inclusiv evaluări standardizate, cel puțin o dată la 6 luni				
	Se asigură tratament direct de către fizioterapeut și ergoterapeut și logoped, în funcție de evaluări și personalizate pentru pacient				
	Se oferă asistență pentru prevenirea retracțiilor sau deformărilor, a efortului exagerat și căderilor; se promovează conservarea energiei și efectuarea de exerciții sau activități corespunzătoare; se asigură orteze, echipamente și suport pentru învățare	Se continuă toate măsurile anterioare; se asigură dispozitive pentru mobilitate, scaune, dispozitive de susținere în ortostatism și tehnologie de asistență; se asigură asistență pentru prevenirea sau managementul durerii și fracturilor; se susține finanțarea, accesul, participarea și auto-realizarea la vârsta adultă			
Management endocrin	Se măsoară înălțimea în ortostatism la fiecare 6 luni				
	Se evaluează creșterea non-ortostatism la fiecare 6 luni				
		Se evaluează statusul pubertar o dată la 6 luni după vârsta de 9 ani			
		Se oferă instrucțiuni familiei referitor la tratament cu glucocorticoizilor			
Management gastrointestinal și de nutriție	Se va include o evaluare la nutriționistul dietetician la fiecare din vizitele clinice (o dată la 6 luni); se inițiază strategii de prevenire a obezității; se monitorizează statusul supraponderal și subponderal; în special în timpul perioadelor critice de tranziție				
	Se asigură evaluarea anuală a valorilor 25-hidroxivitaminei D și a aportului de calciu				
		Se evaluează problemele de deglutiție, constipație, boala de reflux gastro-esofagian și gastroparezele o dată la 6 luni			
			Se inițiază discuția anuală privind sonda gastrică ca parte a îngrijirilor uzuale		

	Stadiul 1: La diagnostic	Stadiul 2: Ambulator timpuriu	Stadiul 3: Ambulator târziu	Stadiul 4: Non-ambulator timpuriu	Stadiul 5: Non-ambulator târziu
Management respirator		Se asigură evaluare prin spirometrie și studiul somnului în funcție de necesități (risc redus de probleme)		Se evaluează funcția respiratorie cel puțin o dată la 6 luni	
	Se asigură că imunizările sunt la zi: vaccinul antipneumococic și vaccinul anual antigripal inactivat				
				Se inițiază recrutarea volumului pulmonar	
					Se inițiază tusea asistată și ventilația nocturnă
					Se adaugă ventilația diurnă
Management cardiac	Consult la cardiolog, evaluare la electrocardiogramă și ecocardiogramă* sau RMN cardiac†	Se evaluează anual funcția cardiacă; se inițiază tratament cu inhibitori ACE sau cu blocați ai receptorilor angiotensinei până la vârsta de 10 ani	Funcția cardiacă se evaluează cel puțin anual, mai des în prezența simptomatologiei sau a anomaliilor la evaluările imagistice; se vor monitoriza anomaliile de ritm		
			Se utilizează intervențiile standard în insuficiența cardiacă o dată cu deteriorarea funcției		
Managementul sănătății osoase		Se evaluează prin radiografie de coloană vertebrală, profil (pacienții în tratament cu glucocorticoizi o dată la 1-2 ani, pacienții fără tratament cu glucocorticoizi o dată la 2-3 ani)			
		Se face trimitere la ortoped la primul semn de fractură (fractură vertebrală Genant gradul 1 sau superior sau la prima fractură de os lung)			
Management ortopedic	Se evaluează raza de mișcare cel puțin o dată la 6 luni				
		Se monitorizează scolioza anual	Se monitorizează scolioza o dată la 6 luni		
	Trimitere pentru chirurgie ortopedică dacă este necesar (rareori)	Trimitere pentru chirurgia piciorului și la nivelul tendonului lui Achille pentru îmbunătățirea mersului în anumite situații	Se vor lua în considerare intervenții la nivelul piciorului pentru poziționarea în scaunul cu rotile; se inițiază intervenții prin fuziune spinală posterioară în		

	Stadiul 1: La diagnostic	Stadiul 2: Ambulator timpuriu	Stadiul 3: Ambulator târziu	Stadiul 4: Non-ambulator timpuriu	Stadiul 5: Non-ambulator târziu
				situații definite	
Management psihosocial	Se evaluează sănătatea mintală a pacientului și familiei la fiecare vizită clinică și se asigură suport continuu				
	Se asigură evaluări/intervenții neuropsihologice pentru probleme de învățare, emoționale și comportamentale				
		Se evaluează nevoile educaționale și resursele disponibile (program educațional individualizat, planul 504); se evaluează nevoile de sprijin profesional pentru adulți			
		Se promovează independența și dezvoltarea socială corespunzătoare vârstei			
Tranziții	Se angajează discuții optimiste despre viitor, având speranță de viață și la maturitate	Se încurajează stabilirea de obiective și speranțe viitoare ca adult; se evaluează gradul de pregătire pentru tranziție (până la vârsta de 12 ani)	Inițiați planificarea tranziției în ceea ce privește asistența medicală, educația, angajarea și viața adultă (până la vârsta de 13-14 ani); monitorizarea progresului cel puțin o dată pe an; se solicită suportul coordonatorului îngrijirilor sau al asistentului social pentru îndrumare și monitorizare		
			Se asigură suport pentru tranziție și îndrumări anticipative privind modificările legate de sănătate		

C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor

C.2.1. Clasificarea DMD

Caseta 1. Clasificarea pacienților cu DMD [8]

1. Conform fenotipul:

- Distrofia musculară Duchenne – formă severă cu debut în vârstă de 2-5 ani și progresarea malignă cu pareză flască progresivă sau prin paralizia progresivă a diferitor grupe musculare, contracția musculară, imobilitatea.
- Distrofia musculară Becker – formă mai benignă cu demarare mai tardivă, progresarea lentă a simptomelor de miopatie și menținerea capacității de a se deplasa singuri până la 12-15 ani, în pofida depistării disfuncției ale genei distrofinei.

2. Conform fazei bolii

- Faza presimptomatică – majoritatea băieților cu DMD nu sunt diagnosticați în perioada presimptomatică, decât dacă există cazuri în familie sau se efectuează analize de sânge pentru alte motive. Simptomele de mers întârziat sau vorbit întârziat sunt prezente, dar de obicei sunt subtile și, în majoritatea cazurilor, trec neobservate sau nu sunt recunoscute în acest stadiu.
- Faza ambulatorie timpurie – băieții arată semnele ce sunt considerate de regulă semnele clasice ale DMD – manevra Gowers, mersul legănat sau mersul pe vârfuri. Ei pot încă să urce scările, dar de obicei aduc al doilea picior lângă primul în loc să meargă picior după picior.
- Faza ambulatorie târzie – mersul devine din ce în ce mai dificil și apar mai multe probleme la urcatul scărilor și la ridicatul de jos.
- Faza non-ambulatorie timpurie – copilul devine dependent de cărucior, capabil să își mențină singur postura, poate să apară scolioza.
- Faza non-ambulatorie târzie – menținerea funcției membrelor superioare și a unei posturi corecte

este din ce în ce mai dificilă și devine mai probabilă apariția complicațiilor.

3. Conform testarea molecular-genetică

- Deleții ale unuia sau mai multor exoni la nivelul genei distrofinei (gena *DMD*) ~ 65% din cazuri;
- duplicațiile în gena *DMD* (7-10% din cazuri);
- mutații nonsens, inclusiv inserții, missense și nonsens (~ 25% din cazuri, cu 10-15% implicând mutații nonsens).

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 2. Factorii de risc pentru DMD

- Familiile cu cel puțin un copil diagnosticat cu DMD și/sau rude afectate de gen masculin din generația I-II.
- Femeile-purtătoare de gena *DMD* afectată.
- Contact cu factorii teratogeni în perioadă preconcepțională.
- Notă: 20-35% cazurilor de DMD sunt sporadice.

C.2.3 Anamneza

Caseta 3. Repere importante în colectarea anamnezei

- Colectarea anamnezei are ca scop evidențierea factorilor asociați cu prezența familială a patologiilor genetice: diagnosticul de „miodistrofie progresivă” stabilit la rudele de sex masculin din partea mamei sau o boală neuromusculară nespecificată, prezența în familia de purtătoare de femei ale genei patologice;
- Expunerea mamei la factori teratogeni în perioadă preconcepțională: infecție HIV, TORCH, expunerea la toxine, medicamente, droguri;
- Sex masculin la pacient și niveluri ridicate de ALT, AST, CK;
- Debutul manifestărilor clinice: în vârstă 3-5 ani (forma Duchenne), sau mai târziu 8-10 ani (forma Becker);
- Dezvoltarea motricității și limbajului;
- Vârsta de plasare în scaunul cu rotile;
- Detalii despre terapia cu glucocorticoizi sau alte medicamente.

C.2.4. Acuze

Caseta 4. Acuzele

Motorii

- Mers anormal;
- Pseudohipertrofia gambelor;
- Incapacitate de a sări;
- Rezistență scăzută;
- Control slab asupra capului atunci când este ridicat;
- Dificultăți la urcatul scării;
- Platfus;
- Căderi frecventă sau neîndemânare;
- Semnul Gowers la ridicarea de jos;
- Retard motor global;
- Hipotonie;
- Incapacitatea de a ține pasul cu colegii;
- Pierderea abilităților motorii;
- Dureri musculare sau crampe;
- Mers pe vârfuri;
- Dificultăți la alergat sau cățărat.

Non-motorii

- Probleme comportamentale;
- Retard cognitiv;
- Deficit de dezvoltare sau creștere nesatisfăcătoare în greutate;
- Probleme de învățare și atenție;
- Retard de limbaj sau dificultăți de articulare;
- Dezvoltarea complicațiilor cardiologice ale bolii;
- Dezvoltarea complicațiilor ortopedice ale bolii;
- Dezvoltarea complicațiilor respiratorii ale bolii.

C.2.5. Examenul fizic

Caseta 5. Examenului fizic în DMD [9]

- Starea sistemului neuromuscular – se evaluează cu scalele și teste standardizate;
- Tonusul și forța musculară: tipul proximal de atrofie și pareză musculară, slăbiciunea musculară a pelvisului și extremităților superioare;
- Reflexele de tendon: scăderea sau pierderea reflexelor de tendon;
- Mers: dificultatea progresivă, mers legănat, sau pe vârful degetelor, cu căderi;
- Examinarea vizuală a mușchilor: pseudo-hipertrofie a mușchiului gambei și mm. deltoizi;
- Manevra Gowers;
- Sistemul osteoarticular: contracturi ale articulațiilor mari, lordoză lombară, scolioză, deformarea toracelui și picioarelor;
- Tulburări neurocomportamentale (ADHD, manifestări autiste, tulburări obsesiv-compulsive);
- Dereglări non-progresive ale funcțiilor cognitive (încălcarea memoriei verbale pe termen scurt, dislexie, tulburări specifice de învățământ);
- Tulburări emoționale (depresie, anxietate).

C.2.6. Investigații

C.2.6.1. Investigații paraclinice

Caseta 6. Investigațiile paraclinice [9]

- Biochimie sângelui;
- O creștere a nivelului de CK total – este un semn preclinic obligatoriu, precoce;
- Niveluri crescute de transaminaze: ALT, AST;
- Creștere a nivelului LDH nu este un semn obligatoriu;
- Ionograma;
- CK-MB.

C.2.6.2. Investigații instrumentale

Caseta 7. Investigațiile instrumentale

- Ecografie musculară – semne de degenerare musculară: înlocuirea țesutului muscular cu grăsime sau țesut fibros;
- Electromiografie – modificări ale mușchilor primari, tip miopatic de EMG: numeroase potențiale cu punct scurt;
- Ecocardiografie – pot fi detectate semne de cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă;
- Radiografia toracelui – în asocierea semnelor catarale respiratorii, reducerii SpO₂, infecții respiratorii;
- CT pulmonar – în complicații infecțioase pulmonare, insuficiență respiratorie progresivă, tulburări ale funcției respiratorii, sindrom de aspirație în căile respiratorii;
- USG organelor abdominale – hepatomegalie;
- RMN muscular – atrofia musculară.

C.2.6.3. Investigații molecular-genetice

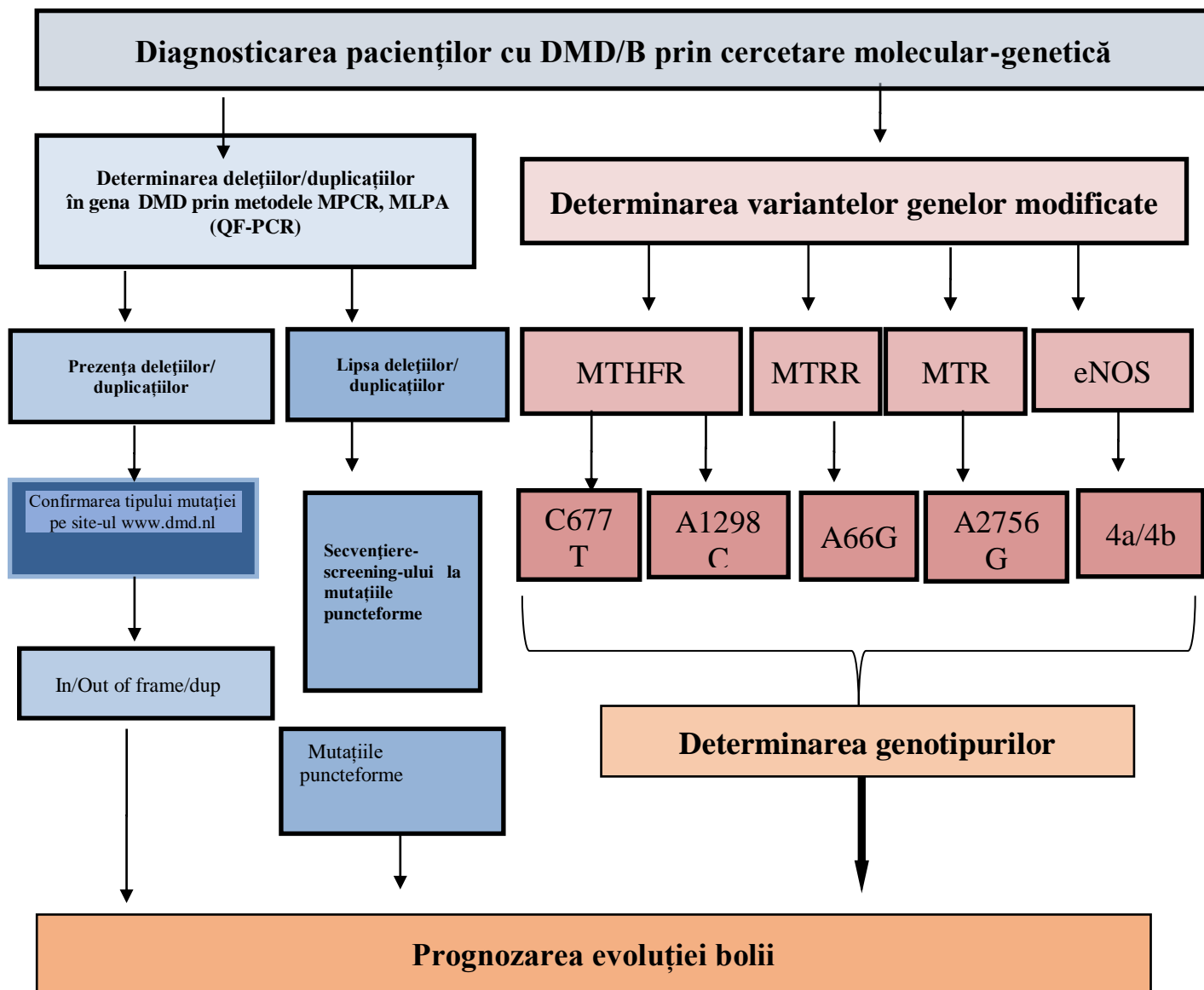


Figura 1. Diagnosticarea pacienților cu DMD/B prin cercetare molecular-genetică. Strategia diagnosticării constă în testarea genei distrofinei și a locilor polimorfi ai genelor modificatoare și prognozarea evoluției bolii [6]

C.2.7. Algoritm diagnosticului clinic pozitiv [7].

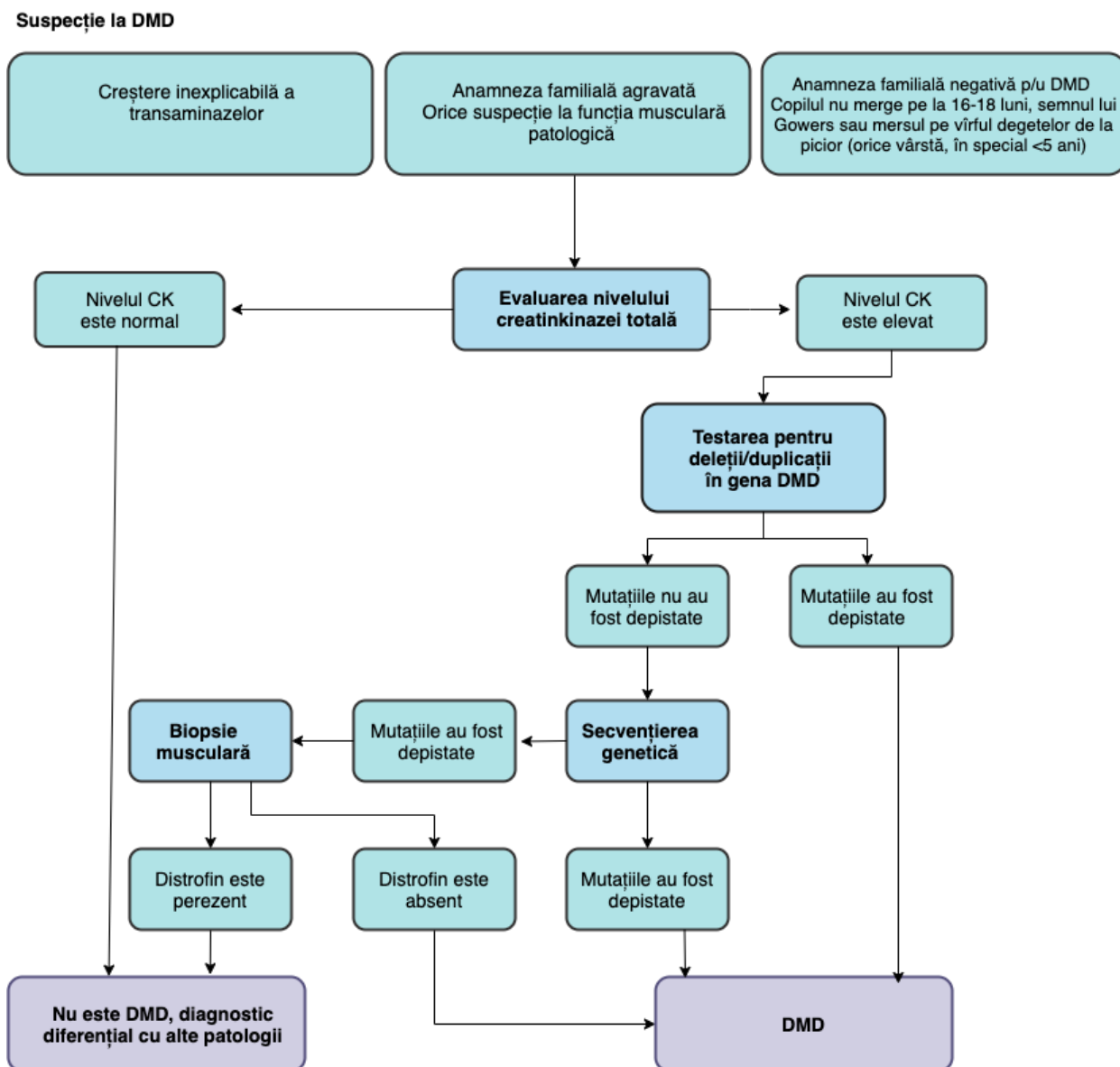


Figura 2. Algoritm de diagnostic DMD [10]

Caseta 8. Stabilirea diagnosticului pozitiv [10,11].

- Fenotipul clinic al distrofiei Duchenne sau Becker, caracteristicile semnelor și simptomelor (de exemplu slăbiciunea musculară proximală, mersul legănat, manevra Gowers și dificultatea progresivă în mers);
- Nivelul seric al creatinkinazei majorat;
- Testarea genetică care confirmă o mutație a genei distrofinei (necesară pentru includerea în studii clinice);
- Pentru excluderea altor patologii neuromusculare: electromiografia și spectroscopia de rezonanță magnetică (sau alte metode);
- Biopsia musculară pentru a definitiva diagnosticul este recomandată fără a avea caracter obligatoriu.

C.2.8. Algoritm diagnosticului prenatal al DMD

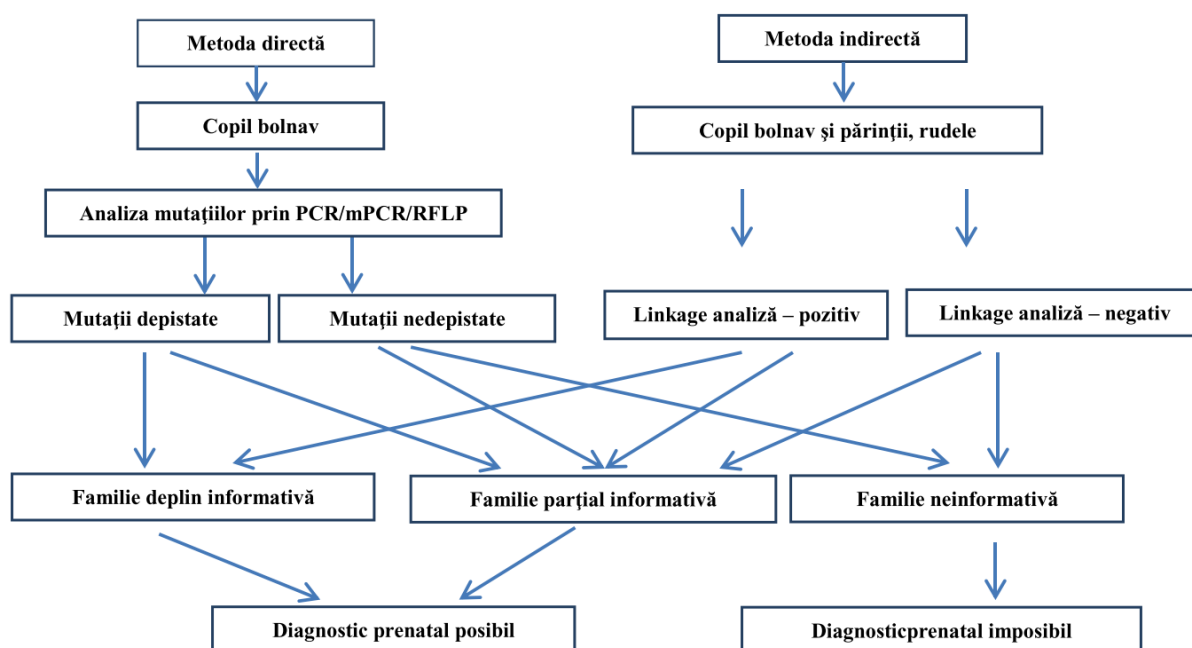


Figura 3. Algoritm diagnosticului prenatal al DMD/B [6]

Caseta 9. Testarea purtătorilor.

- Membrii familiei unei persoane cu DMD trebuie să primească consiliere genetică pentru a stabili cine este expus riscului de a fi purtător.
- Testarea purtătorilor este recomandată pentru rudele de sex feminin ale unui băiat sau bărbat la care diagnosticul de DMD a fost confirmat genetic. Dacă ruda este un copil, atunci trebuie respectate ghidurile etice ale Asociației Medicale Americane pentru testarea genetică a copiilor [12,13].
- Odată identificați, purtătorii de sex feminin au mai multe opțiuni de reproducere pe care trebuie să le ia în considerare, inclusiv diagnosticul genetic preimplantare sau testarea genetică prenatală prin prelevare chorionic villus sau de lichid amniotic.
- Purtătorii de sex feminin necesită de asemenea, evaluare medicală și urmărire, așa cum este descris în secțiunea privind managementul cardiac.

Caseta 10. Obiectivele principale ale diagnosticului prenatal sunt [14–16]:

- prezentarea pentru viitorii părinți a unei informații detaliate privind riscul de a se naște un copil bolnav;
- în cazul unui risc crescut – informarea părinților eventual despre necesitatea de a întrerupe sarcina și despre urmările deciziei luate de ei, întreruperea sarcinii sau nașterea unui copil bolnav;
- efectuarea diagnosticului timpuriu al unei patologii intrauterine și elaborarea unei;
- tactici optime de gestionare a sarcinii;
- determinarea prognozei sănătății viitorilor copii.

C.2.9. Algoritmul managementului neuro-musculo-scheletal [17–19].

Caseta 11. Rolurile și responsabilitățile specialistului în afecțiuni neuromusculare în îngrijirea pacienților cu distrofie musculară Duchenne

După diagnosticare, specialistul în afecțiuni neuromusculare va servi drept clinician coordonator, asumându-și responsabilitatea generală pentru îngrijirea persoanei cu DMD și îndeplinind mai multe roluri și responsabilități pe durata vieții persoanei respective. Specialistul în afecțiuni neuromusculare este unic calificat pentru a ghida pacienții și familiile acestora prin peisajul diagnostic și terapeutic din ce în ce mai complex și tehnologizat al îngrijirilor contemporane în DMD.

- Evaluarea și caracterizarea traiectoriei unice a bolii fiecărui pacient de-a lungul timpului, utilizând instrumente validate de evaluare, care vizează stabilirea evoluției clinice preconizată a pacientului și consilierea privind prognosticul și complicațiile potențiale.
- Utilizarea informațiilor de evaluare pentru a selecta intervențiile terapeutice care definesc un plan de tratament personalizat, conceput pentru a răspunde nevoilor și obiectivelor specifice fiecărui pacient și familie, optimizând rezultatele și calitatea vieții definite de respectivul pacient și familie.
- Implicarea unor anumiți clinicieni care să poată efectua evaluările, intervențiile și planul de tratament stabilite, în mod ideal în contextul unei clinici multidisciplinare, dedicate DMD care este condusă, administrată și coordonată de specialistul în afecțiuni neuromusculare; oferă asistență pentru îngrijirea purtătorilor de sex feminin, inclusiv evaluarea cardiacă.
- Este consilierul medical de primă linie pentru pacienți și familiile acestora, pe măsură ce își definesc și revizuiesc obiectivele de îngrijire individuală în timp, ajutându-i să personalizeze analiza risc-beneficiu a intervențiilor terapeutice, inclusiv:
 - Intervenții tehnologice pentru managementul respirator și cardiac;
 - Intervenții chirurgicale și non-chirurgicale, precum fuziunea spinală, managementul retractiilor și furnizarea de proteze și aparate;
 - Intervenții farmacologice, cum ar fi terapia cu glucocorticoizi, terapii emergente și participarea pacienților la studii clinice de cercetare a medicamentelor experimentale.
- Este un susținător al îngrijirilor de înaltă calitate în DMD în cadrul instituțiilor pacienților și în comunitățile acestora, abordând probleme cum ar fi tranziția îngrijirii de la furnizorii de servicii pediatrie la cei pentru adulți și furnizarea de îngrijiri spitalicești concepute pentru a aborda nevoile unice ale pacienților de natură medicale, fizice și psihosociale.
- Ajută pacienții și familiile să gestioneze îngrijirile la sfârșitul vieții într-un mod care să păstreze confortul, demnitatea și calitatea vieții așa cum sunt acestea definite de fiecare pacient și familie.

Caseta 12. Management neuromuscular.

Evaluări

- Evaluările clinice constante și reproductibile ale funcției neuromusculare efectuate de practicieni instruiți reprezintă temelia în managementul DMD.
- Evaluările descrise în considerentele de îngrijire din 2010 rămân valabile, iar clinicile ar trebui să utilizeze un set de teste care li se par confortabile și pentru care înțeleg corelațiile clinice.
- Membrii echipei multidisciplinare trebuie să colaboreze pentru a optimiza coerența și pentru a evita dublarea inutilă a testelor.
- Evaluările sugerate sunt prezentate în secțiunea privind managementul reabilitării.
- În plus, noi unelte de evaluare ajută la ghidarea managementului persoanelor mai vârstnice, care au pierdut ambulația, ilustrând importanța testelor clinice de-a lungul vieții.

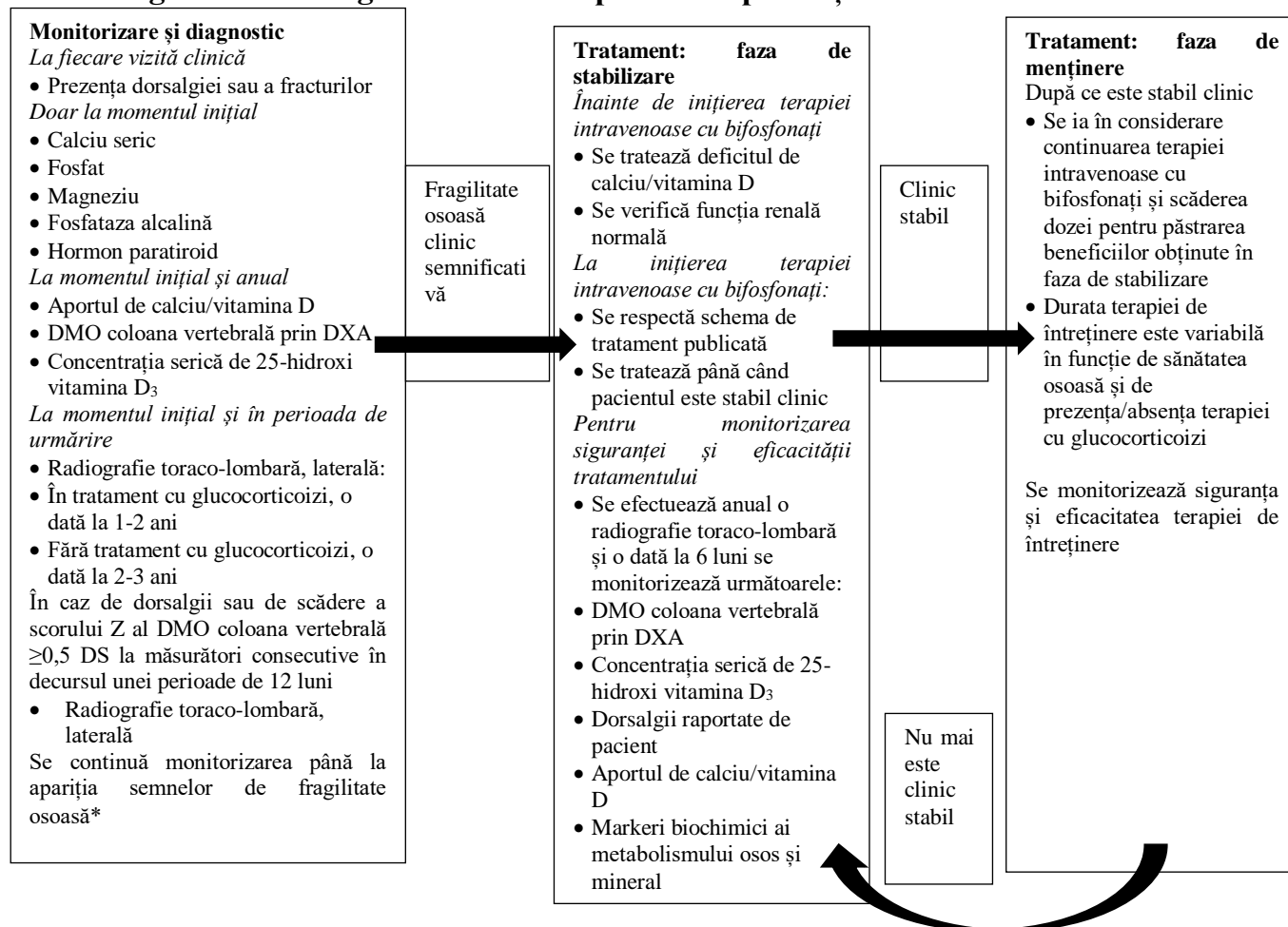
Intervenții

- Fizioterapia, după cum este descris în secțiunea referitoare la managementul reabilitării și

tratamentul cu glucocorticoizi, rămân principala bază a tratamentului DMD și trebuie continuate și după pierderea ambulației.

- Inițierea și utilizarea glucocorticoizilor este descrisă în C.5.
- Beneficiile terapiei cu glucocorticoizi pe termen lung s-au dovedit a include pierderea ambulației la o vârstă mai târzie, conservarea funcției membrilor superioare și a funcției respiratorii și evitarea intervenției chirurgicale pentru scolioză.
- Studiile recente confirmă beneficiile inițierii terapiei cu glucocorticoizi la copii mai mici, înainte de instalarea declinului fizic semnificativ.

C.2.10. Algoritmul managementului osteoporozei la pacienții cu DMD



DMO = densitate minerală osoasă. DMD = distrofie musculară Duchenne. DXA = absorbtometria duală cu raze X. * Semnele fragilității osoase semnificative clinic sunt fracturi ale oaselor lungi sau fracturi vertebrale în urma unor traumatisme minore. † Stabilitatea clinică se referă la absența fracturilor non-vertebrale, la fracturile vertebrale stabile, vindecate, la absența fracturilor vertebrale noi la nivelul corpurilor vertebrale normale anterior, la absența durerilor osoase și a dorsiălgii și la scor Z al DMO corespunzător scorului Z pentru înălțime sau mai mare de -2 DS.

Caseta 13. Managementul sănătății osoase și al osteoporozei

- Băieții cu DMD tratați cu glucocorticoizi dezvoltă frecvent osteoporoză, care se manifestă ca fracturi vertebrale sau de os lung ca urmare a unor traumatisme minore.
- Acest rezultat nu este surprinzător dat fiind osteotoxicitatea puternică a terapiei cu glucocorticoizi în asociere cu miopatia progresivă, ambele reprezentând factori de risc cheie pentru reducerea rezistenței osoase. 20-60% dintre băieții cu DMD prezintă fracturi la nivelul extremităților (de obicei femurul distal, tibia sau fibula), ca urmare a unor traumatisme minore, în timp ce până la 30% dezvoltă fracturi vertebrale simptomatice.

- La copiii cu boli ce necesită tratament cu glucocorticoizi, fracturile vertebrale sunt frecvent asimptomatice atunci când sunt identificate prin intermediul unui program de monitorizare ce include o radiografie laterală a coloanei vertebrale, astfel încât prevalența reală este probabil mai mare decât sugerează rapoartele existente.
- Dacă rămân netratate, fracturile vertebrale pot conduce la dorsialgii cronice și deformări ale coloanei vertebrale, în timp ce fracturile la nivelul membrelor inferioare pot provoca o pierdere prematură și permanentă a ambulației.
- Decesul datorat sindromului de embolie grasă în urma fracturilor de os lung a fost de asemenea raportat la băieții cu DMD.
- Ideea că unii agenți glucocorticoizi și scheme de dozare afectează mai puțin sistemul osos comparativ cu alte terapii provine din studiile pentru evaluarea deflazacort comparativ cu prednisolon sau metprednisolon la copii după transplant renal și la cei cu artrită juvenilă cronică.
- Dozele echivalente de glucocorticoizi utilizate în aceste studii au fost variabile, ceea ce face dificilă comparația; totuși, rezultatele bolii au fost favorabile în cazul copiilor tratați cu deflazacort, cu îmbunătățiri asociate în ceea ce privește rezultatele densității osoase, creșterea liniară, raportul greutate-înălțime și masa corporală slabă. Dimpotrivă, publicațiile recente pun în discuție proprietățile deflazacort de neafectare a sistemului osos, arătând că fragilitatea osoasă (inclusiv fracturile vertebrale) este prezentă frecvent la băieții cu DMD tratați cu deflazacort, probabil parțial în corelație cu dozele mari utilizate în această afecțiune.
- În ciuda prevalenței ridicate a fracturilor, niciun studiu publicat despre DMD sau despre orice afecțiune osteoporotică din copilărie nu a evaluat siguranța și eficacitatea terapiei medicale în prevenirea primei fracturi.
- Prin urmare, standardul actual este de a identifica și trata manifestările timpurii de fragilitate osoasă (de exemplu, fracturile vertebrale) la persoanele cu boli cronice care au puține posibilități de recuperare.
- Această abordare de prevenție secundară are ca scop atenuarea progresiei osteoporozei și promovarea recuperării în rândul pacienților care prezintă manifestări mai degrabă timpurii, decât târzii, ale osteoporozei și la cei cu un potențial redus de recuperare neasistată medicamentos din cauza factorilor de risc persistenți.

Caseta 14. Tratamentul osteoporozei

- **NB! *Tratamentului intravenos cu bifosfonați trebuie să fie prescris și utilizat numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților!***
- Medicii care prescriu medicamente care conțin bifosfonați trebuie să conștientizeze faptul că la femur (osul șoldului) pot apărea rar fracturi atipice, în special după utilizare îndelungată. Dacă se suspectează o fractură atipică la unul dintre picioare, trebuie examinat și celălalt picior.
- Medicii care prescriu aceste medicamente pentru prevenirea sau tratamentul osteoporozei trebuie să evalueze cu regularitate necesitatea continuării tratamentului.
- Pacienții care utilizează medicamente care conțin bifosfonați trebuie să conștientizeze riscul de fractură atipică a femurului. Aceștia trebuie să raporteze medicului orice durere, senzație de slăbiciune sau disconfort ale coapselor sau zonei inghinale, deoarece acestea pot indica o posibilă fractură.
- Indicațiile pentru tratamentul intravenos cu bifosfonați – prezența fracturilor vertebrale cauzate de traumatisme minore sau a fracturilor de os lung - rămân, în general, nemodificate, dar cu diferențe notabile în ceea ce privește momentul inițierii tratamentului. Anterior, numai dorsiagiile sau deformarea coloanei vertebrale atrăgeau efectuarea unei radiografii pentru a identifica fracturile vertebrale ce necesitau terapie cu bifosfonați.
- Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: Reacții adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior, osteonecroză maxilară, osteonecroză a canalului auditiv extern, durere musculo-scheletică, fracturi femurale atipice, insuficiență renală, dereglări ale metabolismul osos

și mineral.

- Recomandările actuale de a efectua radiografii de rutină ale coloanei vertebrale la toți pacienții cu DMD vor conduce la diagnosticarea fracturilor vertebrale simptomatice (ușoare, moderate și severe) și a fracturilor vertebrale moderate și severe asimptomatice, iar toate acestea ar trebui să indice trimiterea la un expert în tratamentul osteoporozei.
- Deoarece fracturile vertebrale chiar dacă sunt ușoare și asimptomatice sunt predictive pentru fracturile viitoare atât la copii cât și la adulți, actualmente este recomandat tratamentul fracturilor vertebrale asimptomatice moderate (grad 2Genant) și grave (grad 3Genant). Tratamentul cu terapie intravenoasă cu bifosfonați a avut un efect protector asupra DMO la nivelul coloanei vertebrale și a morfologiei vertebrale în studiile controlate desfășurate la pacienți cu osteogeneză imperfectă și în studiile necontrolate desfășurate la pacienți cu osteogeneză imperfectă și cu DMD.
- O susținere suplimentară a necesității de a trata fracturile vertebrale asimptomatice, dar totuși avansate (moderate și severe) rezultă și din faptul că la băieții cu DMD nu s-au raportat cazuri de remodelare spontană (adică netratate medicamentos) a corpurilor vertebrale fracturate anterior; cu toate acestea, remodelarea a fost observată după administrarea intravenoasă de bifosfonați la această populație.
- Orientarea actualizată reprezintă o modificare fundamentală a obiectivelor terapiei. Scopul este identificarea și tratarea celor mai timpurii semne de fragilitate osoasă pentru a conserva mai bine înălțimea corpurilor vertebrale. Susținem utilizarea bifosfonaților administrați intravenos (și nu oral) ca terapie de primă linie în tratamentul osteoporozei la pacienții cu DMD, pe baza unei extrapolări a rezultatelor studiilor controlate desfășurate la subiecți cu osteogeneză imperfectă. Astfel de studii au indicat creșterea înălțimii vertebrale la pacienții în creștere cu osteogeneză imperfectă tratați cu bifosfonați administrați intravenos.
- Spre deosebire, niciunul din studiile controlate pentru evaluarea tratamentului cu bifosfonați administrați pe cale orală la subiecți cu osteogeneză imperfectă nu au demonstrat niciun efect asupra înălțimii vertebrelor. Aceste date sunt deosebit de relevante la pacienții cu DMD tratați cu glucocorticoizi, la care se înregistrează o frecvență ridicată de fracturi vertebrale.
- Recentele evaluări ale tratamentului copiilor cu fracturi datorate osteoporozei susțin opinia că terapia de primă linie trebuie să constea din tratament cu bifosfonați administrați intravenos (și nu oral). Deoarece în majoritatea țărilor bifosfonații rămân în afara indicațiilor aprobate pentru copii și necesită prescripție judicioasă, pacienții cu fracturi cauzate de traumatisme minore trebuie trimiși la un expert în managementul osteoporozei pentru a asigura stabilirea corectă a dozei de bifosfonați, ajustarea dozei în contextul terapiei pe termen lung, stabilirea momentului de oprire a tratamentului și monitorizarea siguranței și eficacității tratamentului.

C.2.11. Algoritmul îngrijirii ortopedice și chirurgicale la pacienții cu DMD

Stadiul ambulator	Stadiul non-ambulator timpuriu	Stadiul non-ambulator târziu
Evaluări		
Se evaluează raza de mișcare cel puțin o dată la 6 luni		
Se efectuează anual o evaluare vizuală a coloanei vertebrale	Se efectuează o evaluare vizuală a coloanei vertebrale o dată la 6 luni	
Se solicită o evaluare radiografică dacă se observă deviații sau dacă evaluarea vizuală este dificilă	Se solicită o evaluare radiografică a coloanei vertebrale când pacientul devine non-ambulator; în prezența deviațiilor se solicită o radiografie o dată la 6 luni-1 an, în funcție de maturitatea scheletică; se trimite la chirurgul	La pacienții cunoscuți cu scolioză progresivă se solicită anual o radiografie verticală anteroposterioară de coloană vertebrală

Stadiul ambulator	Stadiul non-ambulator timpuriu	Stadiul non-ambulator târziu
	ortoped pentru deviații > 20°	
Intervenții		
Sub îndrumarea fizioterapeutului, se implementează un program de exerciții de întindere la domiciliu axat pe glezne, genunchi și șolduri		
	Sub îndrumarea ergoterapeutului, atenția se concentrează pe extremitatea superioară	
Când dorsoflexia pasivă este <10° se vor utiliza orteze nocturne personalizate de gleznă-picior, în poziție neutră	Se vor utiliza orteze diurne personalizate de gleznă-picior pentru a amâna agravarea contracturii varus equin	Se continuă utilizarea protezelor pentru membrele inferioare; poate fi indicată fabricarea de atele personalizate pentru încheietura mâinii și mână
	Se inițiază un program pentru ortostatism utilizând dispozitive de susținere a ortostatismului sau un scaun cu roțile cu poziționare în ortostatism	Programele pentru ortostatism se vor utiliza cu precauție
Se face trimitere pentru chirurgia piciorului și a tendonului lui Achille pentru îmbunătățirea mersului în prezența unei contracturi la nivelul gleznei și cu forță suficientă la nivelul cvadricepsului și a extensorului șoldului	Se face trimitere pentru chirurgia piciorului și a gleznei pentru ameliorarea poziționării piciorului doar dacă acest lucru este susținut de pacient	
Se evită utilizarea ortezelor spinale		
Anticipativ, se asigură familiilor îndrumări pentru prevenirea fracturilor		
Se consultă medicul cardiolog și pneumolog înaintea oricărei intervenții chirurgicale		
Se face trimitere pentru fizioterapie după intervenția chirurgicală	Se face trimitere pentru folosirea aparatului spinal și pentru fuziune spinală dacă deviația spinală este > 20-30° la persoane aflate în perioada prepubertară care nu urmează tratament cu glucocorticoizi; se asigură evaluare pre-operator și post-operator alături de fizioterapie	Se face trimitere pentru folosirea aparatului spinal și pentru fuziune spinală dacă deviația este progresivă
Se asigură că familiile și echipa medicală sunt informați privind sindromul de embolie grasă		

Caseta 15. Management ortopedic și chirurgical

- Scopul general al îngrijirilor musculo-scheletice este menținerea funcției motorii cât mai mult timp posibil, minimizarea contracturilor articulare, menținerea coloanei vertebrale drepte și promovarea sănătății osoase.
- Evaluarea și tratamentul complicațiilor musculo-scheletice trebuie să implice o echipă interdisciplinară care ar putea include un fizioterapeut, un ergoterapeut, un medic de reabilitare, un neurolog, un chirurg ortoped și un asistent social.
- Atunci când se recomandă o intervenție chirurgicală, este esențial să fie implicați și un medic pneumolog și un cardiolog.

Caseta 16. Management ortopedic după stadii

Stadiul ambulator

- Copiii aflați în stadiul ambulator ar putea prezenta cele mai multe beneficii în urma intervențiilor chirurgicale, dar acestea se recomandă mai rar decât în trecut. Deși considerentele de îngrijire din 2010 au inclus recomandări pentru intervenții chirurgicale plurinivelare, consensul comisiei actuale este că intervenția chirurgicală la nivelul piciorului pentru a îmbunătăți poziționarea varus și la nivelul tendonului lui Achille pentru a îmbunătăți intervalul dorsoflexiei ar putea fi suficiente pentru a îmbunătăți mersul la pacienții cu contractură de gleznă semnificativă clinic și cu o bună rezistență la nivelul cvadricepsului și extensorului șoldului. Nu sunt recomandate intervențiile la nivelul șoldurilor și genunchilor.
- Evaluarea pentru scolioză trebuie să se efectueze cel puțin o dată pe an, deși este neobișnuit să debuteze în stadiul ambulator. Evaluarea vizuală este adecvată, cu evaluare radiografică numai dacă se constată o deviație la examinare sau dacă inspecția vizuală este inadecvată, ca în cazul copiilor cu obezitate. Secțiunea precedentă privind sănătatea osoasă și managementul osteoporozei oferă informații privind monitorizarea și tratamentul fracturilor de compresie a coloanei vertebrale. Utilizarea ortezelor spinale nu este în general recomandată în contextul unei fracturi de compresie.
- Orientarea anticipativă în timpul vizitelor clinice de rutină reprezintă o parte importantă a programului de prevenire a fracturilor în toate stadiile bolii. După cum s-a observat, tratamentul cu glucocorticoizi a fost asociat cu osteoporoză și fracturi vertebrale ulterioare în DMD. Într-un studiu efectuat la 143 băieți cu DMD, rata fracturilor de os lung la cei tratați cu glucocorticoizi a fost de 2,6 ori mai mare decât la cei care nu au primit niciodată glucocorticoizi. O fractură la nivelul membrelor inferioare în stadiul ambulator ar putea necesita un management agresiv pentru a menține ambulația. Fixarea internă sau externă permite mobilizarea timpurie în comparație cu protezarea sau utilizarea de atele.
- Au existat cazuri de sindrom de embolie grasă raportate la băieți cu DMD și fractură sau traumatisme acute la nivelul extremităților inferioare. Băieții cu sindrom de embolie grasă prezintă status mintal modificat, detresă respiratorie și tahicardie, caz în care trebuie să se solicite imediat asistență medicală datorită ratei ridicate de morbiditate și mortalitate asociată acestei afecțiuni. Tratamentul actual se bazează pe acordarea suportului respirator și tratament cu doze crescute de glucocorticoizi.

Stadiul non-ambulator timpuriu

- Intervenția chirurgicală la nivelul piciorului și gleznei pentru a ameliora piciorul varus echin ar putea ajuta la poziționarea piciorului în scaunul cu rotile sau pentru purtarea pantofului, dar se efectuează, de obicei, numai dacă pacientul solicită procedura. După intervenția chirurgicală la nivelul piciorului și gleznei, va fi necesară utilizarea ortezelor pentru gleznă și picior în timpul zilei pentru a preveni reparația contracturilor.
- Examinarea coloanei vertebrale trebuie să facă parte din fiecare evaluare clinică. Medicii experimentați trebuie să poată monitoriza coloana vertebrală la băieții non-ambulatori numai prin inspecție vizuală; cu toate acestea, clinicienii cu mai puțină experiență ar trebui să solicite o radiografie de coloană vertebrală în momentul când copilul își pierde ambulația. Radiografia de coloană vertebrală este de asemenea utilă atunci când inspectarea nu este utilă, ca de exemplu în cazul copiilor cu obezitate. După ce a fost decelată o deviație la radiografie, supravegherea ulterioară depinde de maturitatea scheletică a individului; persoanele cu imaturitate scheletică trebuie să efectueze radiografii o dată la 6 luni, iar persoanele cu maturitate scheletică trebuie să efectueze radiografii cel puțin o dată pe an. O deviație de 20° sau superioară ar trebui să justifice implicarea unui chirurg ortoped. Nu este recomandată utilizarea ortezelor spinale. Spre deosebire de evoluția clinică tipică la băieții netratați, pacienții tratați cu glucocorticoizi prezintă curburi spinale mai blânde și necesită mai puțin frecvent intervenții chirurgicale spinale.
- În ciuda absenței studiilor controlate, randomizate, recomandăm fuziunea spinală posterioară la

bărbații tineri cu DMD, având în vedere efectul pozitiv asupra funcției, echilibrului și rezistenței în poziție șezut, asupra durerii și calității vieții observate în studiile non-randomizate, prospective, de cohortă. Utilizarea aparatului și fuziunii spinale posterioare sunt recomandate persoanelor non-ambulatorii care prezintă o curbă spinală în poziția șezut mai mare de 20-30°, care nu au ajuns încă la pubertate și care nu au fost tratate cu glucocorticoizi deoarece se preconizează progresia curbei. Deși pacienții tratați cu glucocorticoizi pot dezvolta în continuare scolioză, progresia poate fi mai puțin previzibilă, astfel încât ținerea sub observație pentru evidențierea clară a evoluției este o abordare rezonabilă înainte de a interveni. Nu este necesară o abordare prin fuziune spinală anterioară, deoarece fuziunea se efectuează, în general, în al doilea deceniu de viață, când se anticipează o creștere minimă a coloanei vertebrale în plan longitudinal.

- Când se efectuează corecție chirurgicală pentru scolioză, se recomandă stabilizare la nivelul pelvisului și fuziune la persoanele cu o oblicitate pelvină mai mare de 15° pentru a susține așezarea și poziționarea. La persoanele fără oblicitate pelvină severă, fuziunea cu vertebra lombară inferioară este suficientă. Scopul intervenției chirurgicale spinale este de a preveni progresia ulterioară a scoliozei, de a îmbunătăți toleranța în poziția șezut și de a reduce durerea.
- Îndrumările anticipative pentru prevenirea fracturilor trebuie să continue și în stadiile non-ambulatorii. O abordare mai conservatoare a managementului fracturilor la nivelul membrelor inferioare este recomandată în cazul copiilor non-ambulatori deoarece obiectivul nu mai este susținerea greutății. Fixarea internă poate fi necesară în cazul unei fracturi instabile, dar utilizarea de atele poate fi suficientă pentru vindecarea oaselor și controlul durerii. Managementul durerii este important pentru toți copiii, dar poate fi necesară o monitorizare specială în contextul afectării cardio-pulmonare. Furnizorii de servicii medicale și familiile trebuie să fie informați despre sindromul de embolie grasă, după cum este descris mai sus.

Stadiul non-ambulator târziu

- Intervențiile chirurgicale pentru rezolvarea contracturilor ce implică extremitățile superioare sau inferioare nu sunt recomandate în stadiul non-ambulator târziu al DMD decât dacă durerea, poziționarea sau integritatea tegumentului reprezintă o sursă de preocupare.
- Medicii trebuie să examineze coloana vertebrală la fiecare vizită clinică. Persoanele cu scolioză cunoscută trebuie să efectueze radiografiile anteroposterioare de coloană vertebrală, atunci când există preocupări legate de progresie. Se recomandă fuziunea spinală posterioară în stadiul non-ambulator târziu pentru cei cu o curbă progresivă. Este esențial să existe o consultare cu medicul pneumolog și cardiologul pacientului pentru a se asigura că funcția pulmonară și cardiacă este suficientă pentru a efectua această intervenție chirurgicală. Unele studii evidențiază faptul că fuziunea spinală încetinește progresia declinului respirator, în timp ce altele nu au identificat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata de declin postoperator.
- Tratamentul unei fracturi acute în stadiul non-ambulator târziu este similar celui din stadiul non-ambulator timpuriu, având ca obiective stabilizarea fracturilor și controlul durerii. Aplicarea de proteze sau atele este de obicei suficientă în contextul unei fracturi la nivelul metafizei distale a femurului. În cazul unei fracturi femurale proximale, este necesară stabilizarea chirurgicală. Ca în cazul oricăror fracturi, personalul medical și familiile trebuie să fie informați de sindromul de embolie grasă.

C.2.12. Algoritmul reabilitării

Tratament direct

Tratamentul direct realizat de fizioterapeuți fizici, ergoterapeuți și logopezi, adaptat în funcție de nevoile individuale, stadiul bolii, răspunsul la terapie și toleranța, oferite pe toată durata vieții pacientului

Prevenirea retracțiilor și deformărilor

- Exerciții preventive de întindere, la domiciliu, efectuate de 4-6 ori pe săptămână; exerciții regulate de întindere pentru glezne, genunchi și șolduri; ulterior exerciții de întindere pentru

- încheieturi, mâini și gât, dacă sunt indicate după evaluare
- Exerciții de întindere pentru structurile cunoscute a fi expuse riscului de contracturi și diformitate* și pentru cele identificate la evaluare
 - Intervenții cu orteze, atele, proteze, poziționare și echipament:
 - Orteză gleznă/picior (AFO) pentru întindere nocturnă – poate fi cel mai bine tolerată dacă este utilizată preventiv, la o vârstă fragedă.
 - Orteză gleznă/picior (AFO) pentru întindere sau poziționare în timpul zilei, în fazele non-ambulatorii.
 - Atele pentru încheietură sau mână pentru întinderea flexorilor/extensorilor lungi ai degetelor - tipic în faze non-ambulatorii.
 - Proteze succesive în faza ambulatorie sau non-ambulatorie.
 - Dispozitive pasive/motorizate de susținere în ortostatism- atunci când alinierea corectă în ortostatism devine dificilă, dacă retracțiile nu sunt prea severe pentru a preveni poziționarea sau toleranța.
 - Orteze genunchi/gleznă/picior (KAFO) pentru imobilizarea articulației - o opțiune pentru stadiile târzii ambulatorii și non-ambulatorii.
 - Scaune personalizate în scaune cu roțile manuale și motorizate (șezut solid, spate dur, ghidaje șold, suporturi laterale pentru corp, adaptoare și tetieră).
 - Componente reglabile de poziționare în scaune cu roțile motorizate (înclinare, sprijinire, suporturi de ridicare a picioarelor, suport pentru ortostatism și înălțime reglabilă a scaunului).

Exerciții și activitate

Activități sau exerciții aerobice regulate cu un nivel de efort sub-maximal (de ex. înot și ciclism) cu asistență după caz, evitarea exercițiilor excentrice și foarte solicitante, monitorizare pentru a evita suprasolicitarea, respectarea necesității de odihnă și de conservarea energiei și precauție în ceea ce privește capacitățile cardio-respiratorii potențial reduse, precum și riscul de leziuni musculare chiar și în cazul unui bun status funcțional clinic

Prevenirea și managementul căderilor și fracturilor

- Minimizarea riscurilor de căderi în toate mediile
- Suportul fizioterapeutului la nivel ortopedic pentru managementul colectiv rapid al fracturilor la nivelul oaselor lungi și asigurarea reabilitării corespunzătoare pentru menținerea ambulației și/sau a capacităților în ortostatism cu susținere

Managementul diferențelor de învățare, atenție și de procesare senzorială

Management în colaborare cu echipa, pe baza preocupărilor și evaluărilor

Tehnologia de asistență și echipamentul adaptativ

Planificare și instruire prin evaluare, prescriere, instruire și susținere pentru finanțare

Participare

Participare în toate domeniile vieții, sprijinită în toate etapele

Prevenirea și managementul durerii

Prevenirea durerii și managementul complet, după caz, pe tot parcursul vieții

AFO = orteze pentru gleznă și picior. KAFO = orteze pentru genunchi, glezna și picior. * Zonele expuse în general riscului de contracturi și deformări includ flexorii la nivelul șoldului, tendoanele iliotibiale, mușchii regiunii posterioare a coapsei, flexorii plantari, fascia plantară, flexorii cotului, mușchiul pronator al antebrațului, flexorii și extensorii lungi la nivelul încheieturii și degetelor, mușchii lumbricali și mușchii extensori ai gâtului; contracturi articulare izolate în flexia șoldului și a genunchiului și flexia plantară, varus la nivelul regiunii posterioare și anterioare a piciorului, flexia cotului, flexia sau extensia încheieturii mâinii și articulațiile degetelor; și deformarea coloanei vertebrale și a peretelui toracic, incluzând scolioză, cifoză sau lordoză excesivă, și mobilitate scăzută a peretelui toracic.

<p>Caseta 17. Consultul specialiștilor în reabilitarea</p> <p>Echipa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kinetoterapeuți, reabilitologi, terapeuți ocupaționali, logopezi, orteziști și furnizori de echipamente medicale durabile; - managementul reabilitării necesită o înțelegere a patologiei DMD, a patokinesiologiei, a istoriei naturale și a evoluției bolii; specialiștii ar trebui să ia în considerare obiectivele și stilul de viață al fiecărei persoane pentru a optimiza calitatea vieții pe toată durata de viață. <p>Indicații:</p> <ul style="list-style-type: none"> - definirea și implementarea unui plan de reabilitare, instruirea pacientului și a membrilor familiei; - diagnosticul și corecția simptomelor primare și secundare, pe fundalul bolii, dezvoltarea întârziată a vorbirii: disartrie, afazie senzorială/motorie, alalia. <p>Vizite:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reevaluare multidisciplinară la fiecare 6 luni sau mai frecvent, în caz de schimbări de statut sau nevoi specifice.

C.2.13. Algoritmul pregătirii pentru proceduri chirurgicale

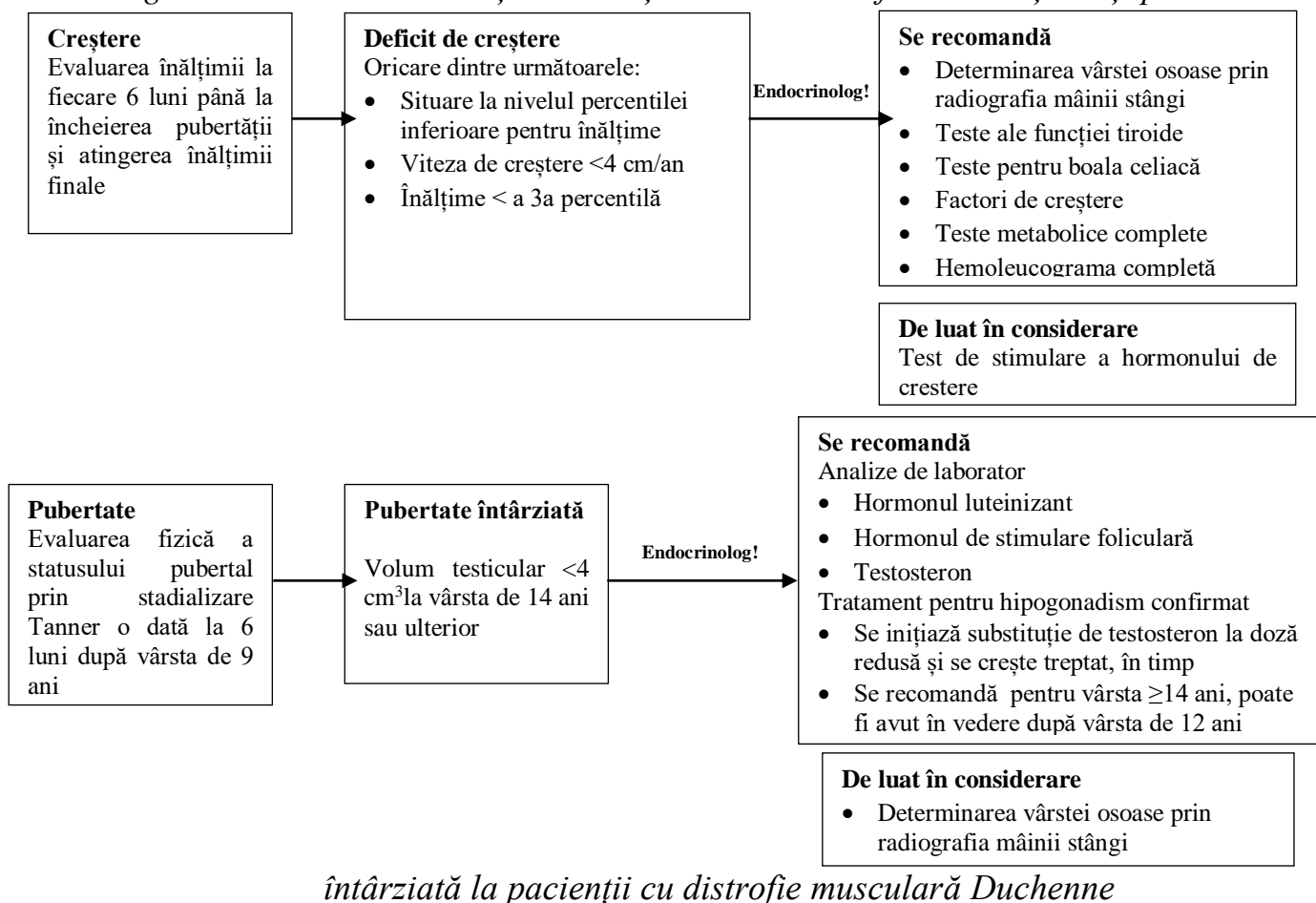
<p>Îngrijiri cardiace</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicul cardiolog trebuie consultat înainte de toate procedurile chirurgicale. - Anesteziștii trebuie să cunoască faptul că pacienții cu DMD sunt expuși riscului de decompensare cardiacă în timpul intervenției chirurgicale. <p>Proceduri chirurgicale majore</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacienții cu DMD prezintă un risc deosebit de afectare cardiacă în timpul procedurilor majore. - Ecocardiograma și electrocardiograma trebuie efectuate înainte de orice intervenție chirurgicală planificată. <p>Proceduri chirurgicale minore</p> <ul style="list-style-type: none"> - La pacienții cu funcție cardiacă normală, se recomandă evaluare cardiacă dacă ultima investigație a fost efectuată cu mai mult de un an înainte.
<p>Îngrijiri respiratorii</p> <p>Pregătirea preoperatorie și utilizarea postoperatorie a tehnicilor de tuse asistată</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tehnicile de tuse sunt necesare pentru pacienții care au la momentul inițial un vârf al debitului de tusei <270 L/min sau presiunea maximă expiratorie inițială <60 cm H₂O * <p>Pregătirea preoperatorie și utilizarea postoperatorie a ventilației non-invazive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ventilația non-invazivă este necesară pentru pacienții cu o valoare FVC inițială <30% prezis • Ventilația non-invazivă este recomandată pentru pacienții cu o valoare FVC <50% prezis - Trebuie evitată extubarea și trecerea la suplimentare cu oxigen în monoterapie fără utilizarea concomitentă a ventilației non-invazive. - Spirometria stimulativă nu este indicată deoarece este potențial ineficientă la pacienții cu slăbiciune musculară respiratorie și sunt disponibile alternative preferate.
<p>Anestezia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anestezia intravenoasă totală este cel mai recomandată. - Miorelaxantele depolarizante, precum ar fi clorura de suxametoniu, sunt absolut contraindicate din cauza riscului de reacții fatale. <p>Risc de rhabdmioliză și hiperpotasemie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu DMD sunt expuși riscului de a dezvolta rhabdmioliză ca urmare a utilizării anesteziacelor inhalatorii sau în urma administrării de clorură de suxametoniu. • Complicațiile rhabdmiolizei sunt frecvent confundate cu hipertermia malignă.
<p>Pierderea de sânge</p>

- Nu sunt recomandate anestezicele hipotensive pentru a minimiza pierderea de sânge din cauza riscului hemodinamic datorită cardiomiopatiei la pacienții cu DMD.
 - Tehnologia de salvare a sângelui, împreună cu utilizarea acidului aminocaproic sau a acidului tranexamic, pot fi luate în considerare pentru a ajuta la gestionarea pierderii de sânge intraoperator.
 - Administrarea de anticoagulate postoperator, precum heparină sau acid acetilsalicilic, nu este adecvată la pacienții cu DMD.
 - Ciorapii de compresie cu compresie secvențială pot fi indicați pentru prevenirea trombozei venoase profunde.
- Considerente generale**
- Tinerii cu DMD sunt expuși riscului de rabdomioliză și hiperpotasemie cu potențial letal în contextul expunerii la anestezice inhalatorii sau al administrării de clorură de suxametoniu (succinilcolină).
 - Medicul cardiolog și pneumolog trebuie consultați înainte de toate procedurile chirurgicale, iar anesteziștii trebuie să cunoască faptul că persoanele cu DMD sunt expuse riscului de decompensare cardio-respiratorie în timpul și după intervenția chirurgicală.

* Ghidul se aplică pacienților adolescenți de vârstă mai mare și adulților.

C.2.14. Algoritmul managementului endocrin [17,20–22]

Figura 4. Evaluările și intervențiile în caz de deficit de creștere și pubertate



Caseta 18. Managementul endocrin

- Complicațiile endocrine ale DMD și ale tratamentului acesteia includ deficit de creștere,

pubertate întârziată și insuficiență suprarenală. Obiectivele îngrijirii endocrine sunt monitorizarea creșterii și dezvoltării, identificarea și diagnosticarea deficitelor hormonale, asigurarea terapiei de substituție hormonală atunci când este indicată și prevenirea unei crize suprarenale care poate pune viața în pericol. Au fost publicate câteva articole și analize relevante pe baza opiniei experților, dar datele sunt limitate în ceea ce privește siguranța și eficacitatea terapiei pe bază de hormon de creștere și testosteron la persoanele cu DMD. Considerentele de îngrijire ce urmează se bazează pe dovezi și experiență derivate din utilizarea acestor terapii în alte boli, cu modificări pentru utilizare în DMD.

Creșterea

- Creșterea liniară deficitară este frecventă la persoanele cu DMD și este exacerbată de tratamentul cu glucocorticoizi. Creșterea liniară trebuie evaluată la fiecare 6 luni până la încheierea pubertății și atingerea înălțimii finale. Înălțimea în ortostatism reprezintă măsura cea mai potrivită pentru persoanele ambulatorii. Înălțimea trebuie reprezentată grafic și urmărită pe o curbă de creștere standard. În plus, evaluarea periodică a creșterii, utilizând o măsurare a înălțimii de tip non-ortostatism, ar trebui să înceapă în timpul stadiului ambulatoriu pentru a permite evaluarea mai exactă după ce persoanele pierd ambulația. Pentru a evalua creșterea în cazul copiilor non-ambulatori au fost folosite următoarele măsurători: lungimea membrilor superioare, lungimea ulnei, lungimea tibiei, înălțimea genunchiului și lungimea în clinostatism măsurată segmental; totuși, niciuna nu a fost validată la populația cu DMD și toate necesită instruire specializată sau echipament specializat. Vă sugerăm ca fiecare instituție să selecteze și să utilizeze măsura care funcționează cel mai bine în mediul său clinic special.
- O scădere a traiectoriei de creștere, evidențiată prin situarea la nivelul percentilei inferioare pentru înălțime sau o rată anuală a vitezei de creștere în înălțime sub 4 cm pe an, sunt în concordanță cu o creștere liniară deficitară și indică necesitatea trimiterii la endocrinolog. Persoanele cu o înălțime sub cea de-a treia percentilă trebuie trimise la endocrinolog, indiferent de traiectoria de creștere. Evaluarea creșterii liniare deficitare trebuie să includă teste standard de screening pentru evaluarea hormonului endocrin sau a altor anomalii asociate cu deficitul de creștere. Puține date arată siguranța și eficacitatea tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant la populația cu DMD. Un studiu retrospectiv a constatat un beneficiu pe termen scurt asupra vitezei de creștere în înălțime; totuși, unii băieți cu DMD au prezentat efecte secundare cum ar fi hipertensiune intracraniană, intoleranța la glucoză și progresia scoliozei. Niciunul dintre studiile publicate despre tratamentul cu hormon de creștere uman recombinant nu a urmărit pacienții până la atingerea înălțimii finale și niciun studiu nu a fost suficient de amplu pentru a stabili în mod fiabil dacă terapia cu hormon de creștere uman recombinant are un efect negativ asupra funcției musculare sau alte efecte adverse. În plus, au fost ridicate preocupări teoretice conform cărora talia înaltă ar putea fi în detrimentul funcției musculare în DMD. Până când nu vor fi disponibile dovezi suplimentare, nu se recomandă utilizarea de rutină a hormonului de creștere uman recombinant pentru a trata deficitul de creștere asociat DMD. În schimb, decizia de administrare a tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant trebuie să se bazeze pe o discuție aprofundată a potențialelor riscuri și beneficii ale terapiei și, trebuie rezervată de preferință, persoanelor cu rezultate anormale la testul de stimulare a hormonului de creștere.

Pubertatea

- Pubertatea întârziată datorată hipogonadismului este o posibilă complicație a terapiei cu glucocorticoizi și poate fi psihologic deranjantă, afectând calitatea vieții. Absența dezvoltării pubertății până la vârsta de 14 ani necesită trimitere rapidă la endocrinolog. Testarea biochimică utilizând teste adecvate pentru copii și adolescenți sau ultrasensibile trebuie făcută pentru a confirma diagnosticul de hipogonadism la persoanele cu dovezi de pubertate întârziată. Trebuie luată în considerare și o radiografie a mâinii stângi pentru stabilirea vârstei osoase.

- Terapia de substituție cu testosteron este recomandată pentru a trata hipogonadismul confirmat la pacienții cu vârsta peste 14 ani și poate fi luată în considerare la băieții cu vârsta peste 12 ani care sunt în tratament cu glucocorticoizi și cu dezvoltare pubertară absentă. Deși niciun studiu clinic nu a evaluat în mod specific utilizarea testosteronului la băieții cu DMD, acest tratament este considerat standardul de îngrijire pentru întârzierile pubertare patologice la populația pediatrică și este recomandat pentru tratamentul hipogonadismului indus de glucocorticoizi la bărbații adulți. Beneficiile eventuale ale testosteronului asupra sănătății emoționale și fizice depășesc, de obicei, efectele secundare posibile, cum ar fi modificările comportamentale, acnee, mirosul corpului, puseu de creștere rapidă și închiderea epifizei. O analiză retrospectivă recentă a constatat că tratamentul cu testosteron a fost în general bine tolerat și a fost perceput ca fiind benefic de către persoanele cu DMD și familiile acestora.¹⁰³
- Într-o încercare de a imita dezvoltarea pubertară normală, terapia de substituție cu testosteron trebuie inițiată la o doză mică și crescută lent până la doze de substituție pentru adulți pe parcursul a mai multor ani. Se pot utiliza preparate intramusculare sau topice. Concentrațiile de testosteron trebuie monitorizate îndeaproape la toate persoanele. Trebuie luată în considerare evaluarea concentrațiilor serice de lipide, hemoglobină, hematocrit și glucoză la persoanele tratate. Un efect negativ asupra statusului funcțional al unei persoane sau asupra funcției cardiace ar trebui să determine medicul să ia în considerare întreruperea tratamentului cu testosteron sau reducerea dozei.

Insuficiența suprarenală

- Insuficiența suprarenală datorată suprimării axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal (HPA) este o afecțiune rară, dar cu potențial letal, care poate apare dacă tratamentul cu glucocorticoizi este oprit brusc datorită bolii sau întreruperii terapiei. Toate persoanele cărora li s-a prescris tratament cu glucocorticoizi trebuie informate despre semnele, simptomele și gestionarea crizei suprarenale și trebuie să li se prescrie hidrocortizonum intramuscular pentru administrarea de urgență la domiciliu (50 mg pentru copii < 2 ani; 100 mg pentru copii ≥ 2 ani sau adulți). Administrarea unei doze crescute de Hydrocortisonum între 50-100 mg/m² pe zi ar putea fi de asemenea necesară în contextul unei boli severe, al traumatismelor majore sau al intervențiilor chirurgicale la persoanele la care s-a administrat o doză zilnică de prednisolonum sau deflazacortum mai mare de 12 mg/m².
- Tratamentul cu glucocorticoizi nu trebuie întrerupt brusc, ci scăzut treptat, pe parcursul a câteva săptămâni până la luni, pentru a permite recuperarea axului HPA. Protocolul PJ Nicholoff de întrerupere a tratamentului cu glucocorticoizi este o abordare adecvată în cazul dat (Caseta 35).

C.2.15. Algoritmul managementului pulmonar [11,23,24]

Stadiul ambulator	Stadiul non-ambulator timpuriu	Stadiul non-ambulator târziu
Evaluări O dată pe an: FVC (spirometrie la copiii cooperanți cu vârsta mai mare de 5 ani)	De două ori pe an: spirometrie la copiii cooperanți cu vârsta mai mare de 5 ani pentru evaluarea FVC, MIP/MEP, PCF, pulsoximetrie (SpO ₂), p _{et} CO ₂ /p _{tc} CO ₂ .	
Studiu de somnologie cu capnografie pentru semne și simptome de apnee obstructivă în somn sau tulburări de respirație în timpul somnului		
Intervenții		
Imunizare cu vaccin antipneumococic și anual cu vaccinul antigripal inactivat		
	Recrutare de volum pulmonar când FVC este ≤60% din valoarea prezisă	
	Tuse asistată când FVC este ≤50% din valoarea prezisă, PCF <270L/min sau	

	MEP < 60 cm H ₂ O †
	Ventilație nocturnă asistată cu o rată respiratorie de rezervă (de preferință non-invazivă) atunci când există semne sau simptome de hipoventilație în timpul somnului sau de alte tulburări de respirație în timpul somnului ‡anomalii la studiul de somnologie,* FVC ≤50% din valoarea prezisă, MIP < 60 cm H ₂ O sau valoarea inițială în stare de veghe a SpO ₂ <95% sau pCO ₂ >45 mmHg.
	Adăugarea ventilației diurne asistate în cazul în care, în ciuda ventilației nocturne, valoarea diurnă a SpO ₂ este <95% sau a pCO ₂ >45 mmHg, sau sunt prezente simptome de dispnee în stare de veghe.

DMD = distrofie musculară Duchenne. FVC = capacitate vitală forțată. MEP = presiunea maximă expiratorie. MIP = presiunea maximă inspiratorie. PCF = vârful debitului de tuse.

p_etCO₂ = presiunea parțială a CO₂ în timpul expirației, p_tcCO₂ = presiunea parțială transcutanată a CO₂, SpO₂ = saturația oxigenului din sânge prin puls oximetrie. † Toate valorile prag specificate pentru PCF,

MEP și MIP se aplică pacienților adolescenți de vârstă mai mare și adulți.

‡ Oboseală, dispnee, cefalee matinală sau continuă, frecvente treziri nocturne sau stimulare dificilă, hipersomnie, dificultăți de concentrare, trezire cu dispnee și tahicardie sau coșmaruri frecvente.

§ Susținem cu fermitate utilizarea metodelor non-invazive de ventilație asistată în loc de traheostomie pentru a optimiza calitatea vieții pacientului; indicațiile pentru traheostomie includ preferința pacientului, incapacitatea pacientului de a utiliza cu succes ventilația non-invazivă, trei încercări de extubare eșuate în timpul unei boli critice în ciuda utilizării optime a ventilației non-invazive și a tusei asistate mecanic, sau eșec al metodelor non-invazive de tuse asistată pentru prevenirea aspirației secrețiilor în plămâni datorită slăbiciunii musculaturii la nivelul bulbului.

<p>Caseta 19. Consultul specialistului</p> <p>Echipa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echipa de îngrijire trebuie să includă un medic și kinetoterapeut cu abilități în inițierea și gestionarea ventilației non-invazive și a interfețelor asociate, tehnici de recrutare a volumului pulmonar, tuse manuală și asistată mecanic. <p>Indicațiile</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicații respiratorii - includ tuse inefficientă, hipoventilație nocturnă, tulburări de respirație în timpul somnului, insuficiență respiratorie diurnă. - Diagnosticul, monitorizarea și controlul simptomelor de insuficiență respiratorie, manifestărilor de pneumonie. <p>Vizitele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluările clinico-explorative și intervențiile vor trebui reevaluate pe măsură ce starea se modifică

<p>Caseta 20. Managementul respirator</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicațiile respiratorii sunt o cauză majoră a morbidității și mortalității la persoanele cu DMD. Complicațiile includ fatigabilitatea musculaturii respiratorii, blocarea mucusului, atelectazie, pneumonie și insuficiență respiratorie. În absența tratamentului, pacienții sunt expuși riscului de dispnee severă, internare îndelungată în spitale datorată atelectazei sau pneumoniei și deces ca urmare a stopului respirator sau a aritmiilor cardiace induse respirator. - O abordare anticipativă a managementului include monitorizarea funcției musculare respiratorii și utilizarea în timp util a recrutării volumului pulmonar, tusei asistate, ventilației nocturne asistate și ulterior, a ventilației diurne. Aceste terapii de bază pot reduce complicațiile respiratorii, pot îmbunătăți calitatea vieții și pot prelungi supraviețuirea. În general, pacienții trebuie să utilizeze majoritatea sau toate aceste terapii de bază până la vârsta de 18-21 ani, înainte de trecerea de la serviciile de asistență respiratorie din pediatrie la cele pentru adulți. - Punerea în aplicare a considerentelor și orientărilor privind asistența respiratorie, necesită o

echipă multidisciplinară, ce include medici, pneumologi, kinetoterapeuți și îngrijitori la domiciliu, care să efectueze teste funcționale pulmonare și studii de somnologie și care să inițieze și să gestioneze recrutarea volumului pulmonar, tusea manuală și asistată mecanic, ventilația non-invazivă și ventilația invazivă prin traheostomie. Deciziile privind managementul respirator optim trebuie luate ținând cont de starea altor organe și sisteme ale corpului pacientului, în special de sistemul cardiac.

- Este important să menținem valori superioare ale funcției pulmonare (niveluri mai ușoare de insuficiență respiratorie) pentru inițierea tusei asistate și a ventilației asistate decât cele recomandate anterior în indicațiile de îngrijire din 2010. Noile criterii au ca scop o utilizare anticipativă a acestor intervenții, cu posibilitatea ca terapia să fie inițiată la pacienți la o vârstă mai mică.

Caseta 21. Investigațiile pulmonare în funcție de stadiul bolii

Stadiul ambulator

- Spirometria trebuie inițiată în jurul vârstei de 5-6 ani. Monitorizarea succesivă a funcției pulmonare este critică pentru managementul respirator. În mod tipic, capacitatea vitală forțată (FVC) se amplifică odată cu creșterea, până când persoana devine non-ambulatorie. FVC atinge un prag maxim, urmat de un platou și apoi se deteriorează în timp. Deteriorarea FVC se poate produce în absența dispneei și poate rămâne neidentificată, cu excepția cazului în care funcția pulmonară este măsurată regulat. Într-un studiu amplu, de cohortă, desfășurat la băieți care nu fuseseră tratați cu glucocorticoizi, vârsta la pierderea ambulației era predictivă pentru vârsta la care se atingea FVC maxim, FVC maxim absolut și rata declinului ulterior. De exemplu, pierderea precoce a ambulației a fost asociată cu o valoare maximă a FVC mai mică și înregistrată mai devreme, precum și cu o degradare mai rapidă a FVC comparativ cu pierderea ambulației la o vârstă mai târzie. Cu toate acestea, deoarece rata de modificare a FVC în timp poate varia foarte mult de la o persoană la alta, sunt necesare măsurători succesive ale FVC pentru a caracteriza fenotipul sau traiectoria respiratorie a fiecărui individ.
- În timpul stadiului ambulator pot fi necesare studii de somnologie cu capnografie, în special la persoanele cu creștere ponderală datorată terapiei cu glucocorticoizi și la persoanele cu tulburări de respirație în timpul somnului. Studiile de somnologie pot fi de asemenea utilizate ca o metodă alternativă de monitorizare a statusului respirator la persoanele care nu sunt cooperante la testarea funcției pulmonare.
- Persoanele cu DMD trebuie să fie imunizate anual cu vaccin antigripal inactivat (adică vaccinul injectabil, nu vaccinul viu, atenuat administrat pe cale nazală) și cu vaccinurile pneumococice (inclusiv PCV13 și PPSV23), în conformitate cu ghidurile disponibile emise de Centrele SUA de Combatere și Prevenire a Bolilor, de alte entități de sănătate publică, precum Coaliția de Acțiune pentru Imunizare, și Proiectul Părinților pentru Distrofia Musculară.
- Pacienții și persoanele care le acordă îngrijiri trebuie instruiți cu privire la complicațiile respiratorii în timpul stadiului ambulator în DMD pentru a-i pregăti pentru complicațiile și terapiile medicale viitoare.

Stadiul non-ambulator timpuriu

- Necesitatea de intervenții respiratorii intervine în principal după pierderea ambulației. FVC în șezut (exprimată atât ca valoare absolută, cât și ca procentaj prezis pe baza anvergurii membrilor superioare sau lungimii ulnei), presiunile maxime inspiratorii și expiratorii, vârful debitului de tuse și saturația oxigenului din sânge prin puls oximetrie (SpO_2) trebuie măsurate cel puțin la fiecare 6 luni la toate persoanele non-ambulatorii. În plus, presiunea parțială expiratorie sau transcutanată a dioxidului de carbon în sânge ($p_{et}CO_2$ sau respectiv $p_{tc}CO_2$) trebuie măsurată la fiecare 6 luni sau oricând SpO_2 este de 95% sau inferior în aerul din încăpere, dacă este disponibil echipamentul necesar.
- Pe măsură ce capacitatea lor vitală scade, pacienții cu DMD dezvoltă rigiditate și non-complianță a pereților toracici și restricționarea volumului pulmonar. Pentru a menține complianța pulmonară,

este indicată recrutarea volumului pulmonar atunci când FVC este de 60% din valoarea prezisă sau inferior, măsurare obținută cu o pungă de ventilare manuală cu auto-umflare, sau cu un dispozitiv de insuflare-exsuflare mecanică pentru a asigura inflație pulmonară profundă, o dată sau de două ori pe zi.

- În stadiul non-ambulator timpuriu, unele persoane cu DMD necesită intervenții chirurgicale pentru scolioză progresivă. Ghidul publicat anterior a abordat managementul respirator al pacienților supuși unei intervenții chirurgicale, incluzând indicații pentru pregătirea preoperatorie în utilizarea dispozitivelor de tuse asistată și a ventilatoarelor non-invazive.¹³ Pentru pacienții cu deficit cognitiv, care nu pot efectua în mod corect testele pentru funcția pulmonară, polisomnografia preoperatorie ar putea fi utilă.

Stadiul non-ambulator târziu

- Pe măsură ce progresează în stadiul non-ambulator, persoanele cu DMD prezintă scăderea efortului de tuse, ceea ce le expune riscului de atelectazie, pneumonie, neconcordanță ventilație-perfuzie și progresie spre insuficiența respiratorie, în special pe parcursul infecțiilor la nivelul căilor respiratorii. Tratatamentul constă din tuse asistată manual și mecanic, aceasta fiind indicată atunci când FVC este sub 50% din valoarea prezisă, când vârful de debital tusei este sub 270 L/min sau când presiunea maximă expiratorie este sub 60 cm H₂O.
- Este recomandabil să aveți un puls oximetru la domiciliu pentru persoanele tratate prin tuse asistată în timpul infecțiilor respiratorii. Când SpO₂ este sub 95% la aerul din încăperea, frecvența tusei asistate trebuie crescută pentru a preveni și acumulările de mucus, atelectazia și pneumonia. De asemenea, recomandăm inițierea terapiei cu antibiotice în cazul episoadelor respiratorii acute dacă pacienții prezintă trei dintre următoarele cinci semne de pneumonie: febră, creșterea numărului de globule albe (leucocitoză) sau a concentrației proteinei C reactive, producerea de spută, infiltrate pulmonare la radiografia toracică sau hipoxemie sau detresă respiratorie.
- În stadiul non-ambulator târziu, persoanele cu DMD necesită ventilație asistată pentru prelungirea supraviețuirii. Dispozitivele de ventilație trebuie să includă o rată respiratorie de rezervă pentru a evita apneea. Indicațiile pentru ventilația nocturnă asistată includ semne sau simptome de hipoventilație sau tulburări de respirație în timpul somnului, indiferent de nivelul funcției pulmonare; simptomele relevante includ fatigabilitate, dispnee, cefalee matinală sau continuă, frecvente treziri nocturne sau stimulare dificilă, hipersomnie, dificultăți de concentrare, trezire cu dispnee și tahicardie și coșmaruri frecvente. Cu toate acestea, unele persoane rămân asimptomatice în ciuda prezenței hipoventilării. Astfel, ventilația nocturnă asistată trebuie inițiată atunci când nivelul FVC al pacientului este sub 50% din valoarea prezisă sau când valoarea absolută a presiunii maxime inspiratorii este sub 60 cm H₂O. De asemenea, ar trebui inițiată atunci când persoana este în stare de veghe și, datorită hipoventilației diurne, îi corespund următoarele valori: p_{et}CO₂ sau p_{tc}CO₂ sunt peste 45 mm Hg; pCO₂ în sângele arterial, venos sau capilar este peste 45 mm Hg; sau valoarea inițială a SpO₂ este sub 95% în aerul ambiental.
- Ventilația nocturnă este de asemenea indicată la persoanele cu rezultate anormale la studiile de somnologie, inclusiv oximetrie nocturnă, oximetrie-capnografie combinate și polisomnografie cu capnografie. La persoanele non-ambulatorii cu simptome de tulburări de respirație în timpul somnului trebuie să se efectueze studii de somnologie chiar și în fiecare an, dacă este posibil. Rezultatele studiului de somnologie care indică necesitatea ventilației asistate includ valori p_{et}CO₂ sau p_{tc}CO₂ peste 50 mm Hg pentru cel puțin 2% din timpul de somn, o creștere corelată cu somnul a valorilor p_{et}CO₂ sau p_{tc}CO₂ de 10 mm Hg peste valoarea de referință în perioada de veghe, pentru cel puțin 2 % din timpul somnului, o valoare a SpO₂ de 88% sau inferior pentru cel puțin 2% din timpul somnului sau cel puțin 5 minute în mod continuu sau un indice de apnee-hipopnee de cinci evenimente pe oră sau mai mult. Deoarece în mod inevitabil pacienții cu DMD necesită ventilație asistată pentru a trata hipoventilația, ventilația nocturnă asistată, non-invazivă (mai degrabă decât o presiune continuă pozitivă în căile respiratorii la un nivel constant) este terapia de primă linie pentru persoanele cu DMD cu apnee obstructivă în somn.
- De asemenea, ventilația non-invazivă poate fi utilizată în timpul și după procedurile care implică

anestezie sau sedare și, în asociere cu tusea asistată, pentru extubarea persoanelor care sunt ventilate mecanic pentru infecții respiratorii. În DMD, hipoxemia se datorează de obicei hipoventilației, atelectazei sau pneumoniei. Prin urmare, terapia cu oxigen suplimentar nu trebuie utilizată în monoterapie. În asociere cu ventilația asistată și tusea asistată, oxigenoterapia poate fi sigură, mai ales cu monitorizarea nivelului de CO₂ în sânge.

- Pe măsură ce se instalează declinul funcției pulmonare, pacienții dezvoltă simptome de hipoventilație, precum dispnee, fatigabilitate și dificultăți de concentrare, în ciuda utilizării ventilației asistate în timpul somnului; cei cu o rată foarte scăzută a FVC (<680 mL la o măsurare) sunt în special expuși riscului.
- Rămâne o întrebare controversată dacă persoanele cu DMD trebuie ventilate prin traheostomie sau prin metode non-invazive. Unele centre utilizează durata de utilizare a ventilatorului (de exemplu, 16 h/zi sau mai mult) ca indicație pentru traheostomie. Cu toate acestea, experiența clinică susține utilizarea ventilației asistate non-invazive timp de până la 24 h/zi. Este susținută utilizarea ventilației non-invazive în majoritatea situațiilor clinice.
- Indicațiile pentru traheostomie includ preferința pacientului, incapacitatea de a utiliza ventilația non-invazivă, trei încercări eșuate de extubare în timpul unei boli critice, în ciuda utilizării optime a ventilației non-invazive și a tusei asistate mecanic sau eșecul metodelor non-invazive de asistare a tusei pentru prevenirea aspirației secrețiilor în plămâni datorită slăbiciunii musculaturii de la nivelul bulbului. În ansamblu, decizia depinde în mare măsură de preferința individuală și de evoluția clinică, de aptitudinile și practicile obișnuite ale fiecărui medic, de standardul local de îngrijire și de disponibilitatea resurselor la domiciliu, cum ar fi asistența medicală peste noapte. Utilizarea dispozitivelor respiratorii non-invazive reprezintă o provocare deosebită atunci când persoanele cu DMD în stadiu foarte avansat prezintă și afecțiuni respiratorii acute și când prezintă dificultăți cronice de a-și înghiți propria salivă.
- Ventilația continuă asigură suportul de viață, astfel încât trebuie să fie disponibile un ventilator de rezervă și un resuscitator manual în cazul în care ventilatorul principal nu funcționează corespunzător. Trebuie să fie disponibile baterii sau un generator pentru a fi utilizate în cazul unei întreruperi a alimentării cu curent. Dispozitivul de ventilație și bateria trebuie atașate la scaunul cu roțile pentru o mai bună mobilitate și calitatea vieții. Dacă este posibil, prezența unei asistente peste noapte poate scădea considerabil riscul evenimentelor medicale potențial fatale, cum ar fi blocarea traheii cu mucozități.

Caseta 22. IRA pe fon de DMD

- În timpul unei infecții respiratorii confirmate, pe lângă utilizarea tusei asistate manual și mecanic, sunt necesare antibiotice, indiferent de saturația oxigenului, dacă există dovezi pozitive ale unei infecții pe cultură și indiferent de rezultatele culturii, dacă oximetria pulsului rămâne sub 95% în aerul de cameră.
- Oxigenoterapia suplimentară trebuie utilizată cu prudență, deoarece oxigenoterapia poate ameliora aparent hipoxemia în timp ce maschează cauza de bază, cum ar fi atelectazia sau hipoventilația. Terapia cu oxigen poate determina afectarea centrală a sistemului respirator și exacerba hipercapnia.
- Dacă un pacient are hipoxemie datorită hipoventilației, secrețiilor respiratorii reținute și / sau atelectaziei, atunci sunt necesare tuse asistată manual și mecanic și suport ventilator neinvaziv. Înlocuirea acestor metode prin oxigenoterapie este periculoasă.

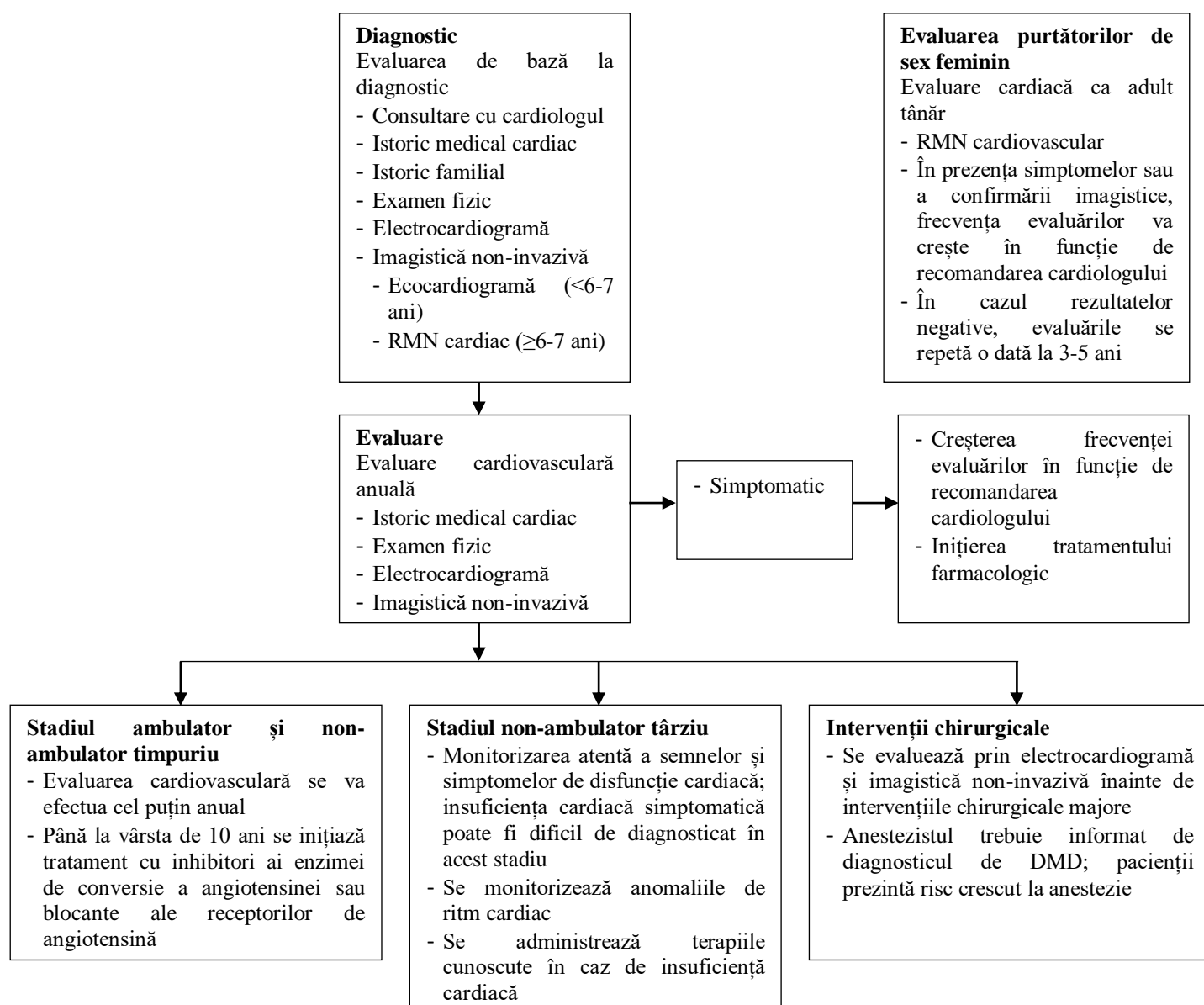
Caseta 23. Imunizarea pacienților cu DMD

- Administrați toate vaccinările cu virusuri inactivate recomandate de Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) și în conformitate cu Programul Național de Imunizări din Republica Moldova.
- Obiectul este administrarea vaccinurilor cu virus viu înainte de inițierea tratamentului cu glucocorticoizi; vaccinurile cu virus viu sunt contraindicate la persoanele cu distrofie

musculară Duchenne care primesc zilnic doze mari de glucocorticoizi (> 20 mg pe zi sau > 2 mg/kg pe zi, prednisolon sau echivalent).

- Administrați anual vaccinul antigripal injectabil la persoanele cu DMD și la toate persoanele din anturajul apropiat (nu administrați vaccinul cu virus viu cu administrare pe cale nazală, care este contraindicat).
- Respectați schema de vaccinare anti-pneumococică CDC, care integrează PCV13 cu PPSV2, cu ajustare la Programul Național de Imunizări din Republica Moldova.

C.2.16. Algoritmul managementului cardiac [25–29]



Caseta 24. Consultul cardiologului

Echipa:

- echipa de îngrijire ar trebui să includă un specialist cardiolog care ar trebui să fie implicat cu pacientul și familia după confirmarea diagnosticului, nu numai pentru a gestiona

cardiomiopatia, ci și pentru a iniția o relație care să asigure sănătatea cardiovasculară pe termen lung.

Indicații:

- diagnosticare, monitorizare și corectare a tulburărilor cardiace și a efectelor secundare ale terapiei hormonale: distrofie miocardică, aritmie, tahicardie sinusală, hipertensiune arterială.

Vizite:

Pentru pacienții cu DMD:

- îngrijirea cardiacă a pacientului cu DMD sau BMD ar trebui să înceapă după confirmarea diagnosticului și apoi evaluarea funcției cardiace ar trebui să aibă loc cel puțin o dată la 2 ani până la vârsta de 10 ani. Evaluările cardiace complete anuale trebuie să înceapă la vârsta de aproximativ 10 ani sau la apariția semnelor și simptomelor cardiace.

Pentru pacienții cu forma Becker:

evaluările cardiace complete ar trebui să înceapă la vârsta de aproximativ 10 ani sau la debutul semnelor și simptomelor. Evaluările ar trebui să continue cel puțin bianual.

Caseta 25. Management cardiac

- Complicațiile cardiovasculare sunt cauza principală a morbidității și mortalității asociate bolii în rândul persoanelor cu DMD. Deficitul de distrofină la nivel cardiac se manifestă prin cardiomiopatie.
- Urmărind istoria bolii, remarcăm că persoanele cu DMD nu erau trimise la cardiolog până târziu în evoluția bolii, ceea ce a contribuit la rezultate clinice slabe. Mai mult, managementul cardiac a reprezentat o provocare deoarece clasificarea New York Heart Association a insuficienței cardiace are la bază toleranța redusă la efort, o caracteristică care, în DMD, apare ca urmare a afectării musculaturii scheletice și a afecțiunii cardiace în combinație. Semnele și simptomele insuficienței cardiace la persoanele non-ambulatorii sunt adesea subtile și trecute cu vederea. O strategie proactivă de diagnosticare precoce și de tratament este esențială pentru a maximiza durata și calitatea vieții. Este recomandată implicarea unui cardiolog ca parte a echipei de îngrijiri multidisciplinare, având în vedere procesul decizional complex pe care îl presupune managementul cardiomiopatiei în DMD. În mod ideal, cardiologul ar trebui să aibă expertiză clinică în diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace și al cardiomiopatiei asociate bolii neuromusculare și să aibă acces imediat la expertiza de ultimă oră în imagistică non-invazivă. A fost convocat un grup de lucru al experților din cadrul National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) și au fost publicate recent observații cuprinzătoare privind îngrijirea cardiacă în DMD, inclusiv domenii importante pentru cercetări viitoare.

Caseta 26. Managementul cardiac în funcție de stadiul bolii

Stadiul ambulator și non-ambulator timpuriu

- Evaluarea cardiacă de bază include antecedentele medicale cardiace anterioare și actuale, antecedentele familiale și un examen fizic. Se recomandă electrocardiograma și imagistica non-invazivă pentru determinarea funcției cardiace de bază și pentru monitorizarea anomaliilor anatomice subiacente care pot afecta sănătatea cardiovasculară pe termen lung. RMN-ul cardiovascular (CMR) este modalitatea imagistică non-invazivă de elecție; totuși, este posibil ca persoanele tinere să nu poată coopera pentru efectuarea procedurii. Astfel, ecocardiografia este recomandată până cel puțin la vârsta de 6-7 ani, când CMR se poate efectua de obicei fără anestezie. Până la vârsta de 10 ani, persoanele trebuie să facă anual o evaluare cardiacă, ce include electrocardiogramă și imagistică non-invazivă. După vârsta de 10 ani, persoanele asimptomatice trebuie să efectueze o evaluare cardiacă cel puțin anual, datorită riscului crescut de disfuncție ventriculară stângă. După apariția simptomelor de insuficiență cardiacă sau în cazul anomaliilor decelate la imagistica cardiacă – de exemplu, fibroză miocardică, hipertrofia ventriculară stângă sau disfuncție ventriculară stângă – frecvența evaluării ar trebui să crească la discreția cardiologului.

- Înainte de procedurile chirurgicale majore, cum ar fi corectarea scoliozei, trebuie să se efectueze o electrocardiogramă și o evaluare imagistică cardiacă non-invazivă. DMD este asociată cu un anumit set de riscuri în caz de anestezie, iar anestezistul trebuie informat despre antecedentele cardiace ale pacientului.
- În mod tradițional, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau blocații receptorilor de angiotensină (ARB) au fost utilizați ca terapie de primă linie în tratamentul bolilor cardiace asociate cu DMD. Opinia diferă în ceea ce privește utilizarea inhibitorilor ACE la persoane asimptomatice, foarte tinere (<10 ani), fără decelarea de anomalii la CMR sau ecocardiogramă. După discutarea împreună cu familia a beneficiilor și riscurilor potențiale, cardiologul ar putea iniția terapia la acest grup de persoane. Unele dovezi sugerează că inițierea tratamentului cu inhibitori ACE în jurul vârstei de 10 ani la băieții asimptomatici cu funcție sistolică ventriculară stângă normală poate îmbunătăți rezultatele cardiace pe termen lung, iar grupul de lucru NHLBI din 2014 a recomandat utilizarea inhibitorilor ACE sau ARB până la vârsta de 10 ani la băieții cu DMD. Stabilirea dozei și selectarea inhibitorului ACE sunt lăsate la discreția cardiologului.
- Indiferent de vârstă, terapia farmacologică trebuie inițiată odată cu apariția simptomelor insuficienței cardiace sau atunci când studiile de imagistică (CMR sau ecocardiograma) decelează anomalii precum scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng, dimensiuni anormale ale camerelor sau prezența fibrozei miocardice. Având în vedere absența terapiilor cardiace direcționate specific pentru distrofină, trebuie utilizate strategii tradiționale de tratament pentru insuficiența cardiacă. Blocada β -adrenergică este de obicei inițiată după evidențierea disfuncției ventriculare. În cadrul unui studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 7 și 25 de ani cu DMD, antagonistul receptorului mineralocorticoid – eplerenona – a atenuat declinul funcției cardiace, măsurată prin analiza deformării circumferențiale. Acest beneficiu a fost susținut de constatările unui studiu de extensie deschisă, cu durata de 2 ani. Cu toate acestea, deși eplerenona s-ar putea dovedi o terapie adjuvantă utilă în asociere cu alte medicamente pentru insuficiența cardiacă, sunt necesare investigații suplimentare pentru a stabili eficacitatea.

Stadiul non-ambulator târziu

- Fibroza progresivă a miocardului conduce la disfuncții ventriculare. În stadiul non-ambulator târziu, se recomandă monitorizarea cardiacă mai frecventă, la intervale stabilite de cardiologul pacientului, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea asociată bolii. Cardiologul trebuie să colaboreze îndeaproape cu echipa multidisciplinară de asistență medicală pentru a se asigura că asistența respiratorie a fost optimizată, deoarece anomaliiile de mecanică pulmonară afectează funcția cardiacă. Mai exact, există dovezi conform cărora ventilația nocturnă non-invazivă crește rata de supraviețuire pe termen lung. Grupul de lucru NHLBI a sugerat ca inițierea precoce a ventilației nocturne trebuie luată în considerare datorită potențialelor beneficii pe termen lung.
- Insuficiența cardiacă simptomatică poate fi dificil de diagnosticat în special la pacienții non-ambulatori cu DMD. Manifestările clinice ale insuficienței cardiace –fatigabilitate, scădere ponderală, vărsături, dureri abdominale, tulburări de somn și incapacitatea de a tolera activitățile zilnice – sunt adesea nerecunoscute până târziu în evoluția bolii datorită limitărilor musculo-scheletice. Cardiologul trebuie să maximizeze terapia medicală pentru insuficiența cardiacă. De asemenea, trebuie luată în considerare prevenirea tromboembolismului la persoanele cu disfuncție ventriculară stângă severă.
- Sunt disponibile diverse medicamente antitrombotice iar tratamentul trebuie inițiat după discuția cu cardiologul.
- Persoanele cu DMD sunt expuse riscului de anomalii ale ritmului cardiac – incluzând fibrilație sau flutter atrial, tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară – care pot fi tratate cu medicamente antiaritmice standard sau prin dispozitive, atunci când este cazul. Supravegherea trebuie să includă periodic monitorizare Holter. În majoritatea cazurilor, monitorizarea Holter

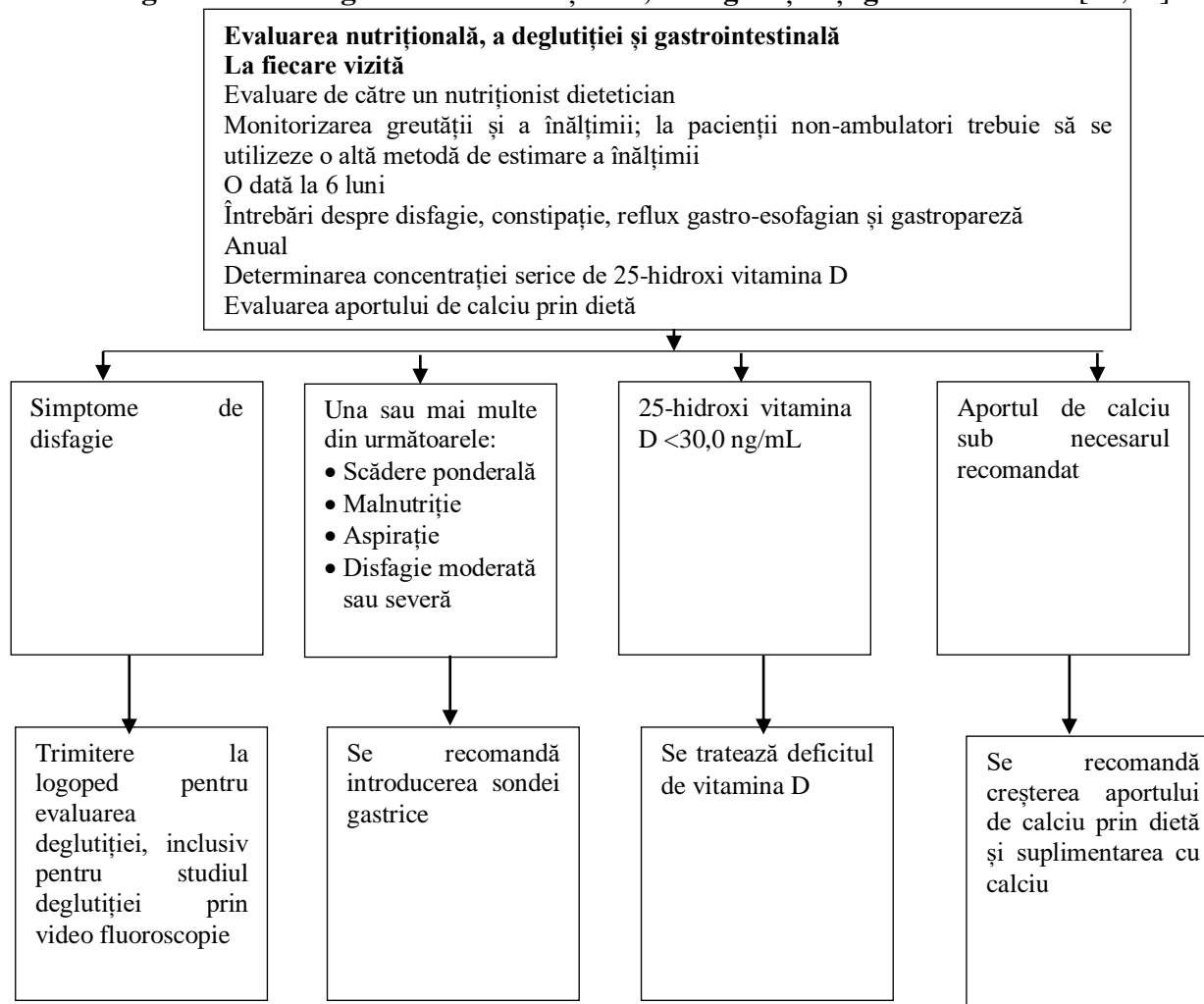
timp de 24 ore este suficientă. Monitorizările de eveniment ar putea fi indicate, de asemenea, atunci când persoanele acuză tulburări de ritm de natură episodică, nesuținute. Frecvența optimă de monitorizare nu a fost stabilită și trebuie decisă de cardiolog, în funcție de evoluția clinică a pacientului. Este rezonabil să se inițieze screening-ul anual cu monitorizare Holter după debutul disfuncțiilor ventriculului stâng sau dezvoltarea fibrozei miocardice. Nu se cunoaște care este beneficiul defibrilatoarelor cardioverter implantabile ca prevenție primară pentru tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară. Aceste dispozitive pot fi utilizate pentru prevenție secundară la pacienții care au prezentat tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară. În prezent, implantarea pentru prevenția aritmiei primare se bazează pe orientările stabilite pentru insuficiența cardiacă la adulți. În rândul adulților cu insuficiență cardiacă, se recomandă implantarea defibrilatoarelor cardioverter la persoanele cu o fracție de ejeție sub 35%. În mod clar, pacienții cu DMD se confruntă cu probleme unice (de exemplu, deformările peretelui toracic și riscul de sedare), care ar putea afecta această recomandare.

- La persoanele la care strategia de tratament medical maximal a eșuat, utilizarea suportului circulator mecanic este un considerent terapeutic, așa cum este ilustrat în rapoartele de caz relevante. Un dispozitiv de asistare a ventriculului stâng ar putea fi folosit ca terapie finală – adică la persoanele la care transplantul de cord nu este considerat adecvat. Decizia de a recurge la un dispozitiv de asistare a ventriculului este complexă și implică o înțelegere profundă a tuturor riscurilor inerente și a beneficiilor potențiale. Riscurile includ, dar nu se limitează la, tromboembolism, sângerare, infecție, malfuncția dispozitivului și insuficiență cardiacă dreaptă. Într-o situație ideală, dispozitivul are potențialul de a îmbunătăți durata și calitatea vieții. Transplantul cardiac este de asemenea o opțiune teoretică dar, având în vedere numărul redus de donatori disponibili, trebuie să fie luat în considerare în funcție de fiecare caz în parte.

Caseta 27. Purtători de sex feminin

- În această actualizare, confirmăm că purtătorii de sex feminin ai unei mutații care cauzează boala sunt expuși riscului de a dezvolta nu numai boală musculo-scheletică, ci și cardiomiopatie. Istoria naturală și incidența cardiomiopatiei la fete și femei nu sunt bine caracterizate, dar, în cadrul unui studiu din 2016, 47% din purtători au avut cel puțin o constatare pozitivă la CMR.
- Recomandăm o evaluare cardiacă inițială la vârsta adultă, care include o electrocardiogramă și imagistică non-invazivă, de preferință CMR, dacă este disponibilă. Va fi necesară monitorizare continuă, pe baza orientărilor pentru persoanele cu cardiomiopatie. Frecvența optimă nu a fost stabilită la populația purtătorilor de DMD, dar orientările noastre actuale sunt supuse evaluării la fiecare 3-5 ani, pe baza recomandărilor de screening pentru alte cardiomiopatii genetice.
- Se recomandă ca testarea molecular-genetică să fie efectuată pentru toate femeile din familiile cu pacienți DMD prin tehnica MLPA în scopul identificării purtătorilor de sex feminin. Scopul acestei testări este stabilirea riscului de naștere a unui copil bolnav cu realizarea diagnosticului prenatal la purtătoarele genei patologice.

C.2.17. Algoritmul managementului nutrițional, al degluțiției și gastrointestinal [22,30]



Caseta 28. Indicațiile pentru consultul gastrologului

- pentru a ghida pacientul să mențină o stare nutrițională bună pentru a preveni atât subnutriția / malnutriția, cât și supraponderalitatea / obezitatea, și pentru a oferi o dietă bine echilibrată, completă cu nutrienți (adăugarea hranei cu tub, dacă este necesar);
- pentru a monitoriza și trata problemele de înghițire (disfagie) pentru a preveni aspirația și pierderea în greutate și pentru a evalua și trata problemele de vorbire și limbaj întârziate;
- pentru a trata problemele comune ale constipației și refluxului gastro-esofagian atât cu terapii medicamentoase, cât și fără medicamente.

Caseta 29. Evaluarea și planificarea nutrițională

- La fiecare vizită clinică, nutriționistul dietetician trebuie să evalueze statusul nutrițional, să monitorizeze greutatea și înălțimea și să conceapă planul nutrițional specific. Un bun status nutrițional este definit ca greutate în funcție de înălțime sau indicele de masă corporală (IMC) pentru vârstă, care se situează între a-10-a și a-85-a percentilă pe graficele standard de creștere. Dacă IMC nu se poate calcula deoarece nu se poate măsura înălțimea, trebuie utilizate percentile pentru greutate în funcție de vârstă. Persoanele cu DMD prezintă o compoziție corporală modificată, astfel încât utilizarea diagramelor standard de creștere nu este optimă.
- Pacienții și membrii familiilor acestora trebuie să aibă o alimentație sănătoasă și echilibrată, așa cum se recomandă în Ghidurile Dietetice Americane. Trebuie să se sublinieze importanța unui aport hidric adecvat pentru a preveni deshidratarea, ceea ce ar crește riscul de constipație

și disfuncție renală. **Error! Reference source not found.** oferă un plan general de nutriție pentru persoanele cu DMD.

Caseta 30. Planul general de nutriție

- Acest plan general de nutriție, care este creat pornind de la recomandările pentru populația generală sănătoasă și nu este specific pentru pacienții cu DMD, oferă metode pentru evaluarea necesarului de energie, proteine, lichide și micronutrienți pe baza aportului alimentar de referință. Pentru a satisface nevoile nutriționale zilnice ale organismului, reducând în același timp riscul bolilor cronice, din numărul total de calorii, adulții ar trebui să consume 45-65% carbohidrați, 20-35% lipide și 10-35% proteine. Intervalele acceptabile pentru copii sunt similare celor pentru adulți, cu excepția faptului că sugarii și copiii mici au nevoie de o proporție ușor mai mare de lipide în dieta lor.

Nevoile calorice totale

- Nevoile calorice totale se bazează pe consumul total de energie, care este egal cu consumul de energie în repaus (REE), înmulțit cu factorul de activitate fizică.
- Calorimetria indirectă oferă măsura cea mai exactă a REE, dar REE poate fi estimat și în cazul băieților ambulatori cu DMD tratați cu glucocorticoizi (cu vârsta între 10 și 17 ani) prin ecuația Schofield pentru greutate (REE [kilocalorii] = $[17,7 \times \text{greutatea în kg} + 657] \times 4,182/1000$). Datorită declinului în ceea ce privește activitatea fizică ce însoțește pierderea ambulației, necesarul caloric poate scădea substanțial, iar REE ar putea fi chiar mai scăzut decât REE înainte de faza de pierdere a ambulației.
- Factorii de reprezentare a activității fizice pentru băieții cu vârste cuprinse între 3 și 18 ani sunt: sedentari (1,00), ușor activi (1,13), activi (1,26) și foarte activi (1,42).
- Aportul energetic sau caloric calculat trebuie să se reducă dacă recomandările energetice sau calorice inițiale nu au ca rezultat menținerea greutății sau scăderea ponderală. În cazul în care obiectivul este creșterea ponderală, aportul energetic sau caloric calculat trebuie crescut.

Proteine

- Necesarul de proteine recomandat diferă pentru băieți și bărbați în funcție de vârstă: se recomandă un aport alimentar de 0,95 g/kg greutate corporală pe zi pentru copiii cu vârsta între 4-13 ani; de 0,85 g/kg pe zi pentru cei cu vârste între 14 și 18 ani; și de 0,80 g/kg pe zi pentru bărbați în vârstă de 19 ani sau peste.

Lichide

- Aportul recomandat de lichide (toate băuturile, inclusiv apa potabilă) se bazează pe greutate sau vârstă.
- În funcție de greutate, metoda Holliday-Segarde menținere a echilibrului hidric recomandă 100 ml/kg greutate corporală pentru copiii cu greutate între 1-10 kg; 1000 ml + 50 ml pentru fiecare kg peste 10 kg pentru copiii cu greutate între 10-20 kg; și 1500 ml + 20 ml pentru fiecare kg peste 20 kg pentru copiii și adulții cu greutate peste 20 kg.
- În funcție de vârstă, valorile zilnice de referință pentru aportul de lichide sunt de 1,2 L (aproximativ 5 căni) pentru băieții și fetele cu vârsta între 4-8 ani; 1,8 L (aproximativ 8 căni) pentru băieții cu vârste cuprinse între 9 și 13 ani; 2,6 L (aproximativ 11 căni) pentru băieții cu vârste cuprinse între 14-18 ani; și 3,0 L (aproximativ 13 căni) pentru bărbații în vârstă de 19 ani sau peste.

Micronutrienți

- Trebuie respectate recomandările nutriționale corespunzătoare vârstei, cu excepția cazului de deficit de vitamina D, definit prin niveluri de 25-hidroxitamina D sub 30,0 ng/ml. Dacă aportul de calorii este scăzut este necesar să se administreze suplimente cu multivitamine sau minerale.
- Monitorizarea sănătății osoase necesită o evaluare anuală a aportului de calciu din alimente și a concentrației serice a 25-hidroxitaminei D. Dacă aportul de calciu este sub nivelul recomandat pentru vârstă sau dacă valorile serice ale 25-hidroxitamina D scad sub 30 ng/ml,

trebuie să se asigure un aport alimentar adecvat și suplimente nutritive, conform instrucțiunilor Institutului de Medicină.

Caseta 31. DMD – riscuri nutriționale specifice

- Persoanele cu DMD sunt expuse riscului de supraponderabilitate sau obezitate încă de la începutul vieții, cu un risc crescut de subnutriție sau malnutriție pe măsură ce ating vârsta adultă (anexă). La începutul copilăriei, terapia cu glucocorticoizi crește riscul de supraponderabilitate sau de obezitate din cauza creșterii apetitului și a aportului caloric precum și retenției de sodiu și lichide. Pierderea ambulației conduce la scăderea activității, ceea ce înseamnă reducerea necesarului caloric și creșterea riscului de supraponderabilitate sau obezitate. Pentru a aborda aceste riscuri, medicul trebuie să creeze un plan nutrițional care să includă recomandări specifice privind aportul de calorii, proteine, micronutrienți și lichide (tabloul 3). Nevoile calorice se estimează prin calcularea consumului de energie în repaus și ajustare în funcție de nivelul de activitate (tabloul 3). Obiceiurile alimentare sănătoase, așa cum sugerează ghidurile pentru prevenirea obezității ale Comisiei de Nutriție din cadrul Academiei Americane de Pediatrie, ar trebui să fie urmate de întreaga familie (anexă). Dacă creșterea ponderală este excesivă, trebuie creat un plan de management al obezității care să abordeze atât dieta cât și activitatea fizică.
- Disfuncțiile de deglutiție (disfagia) sunt frecvente și deseori progresive la pacienții cu DMD. Evaluarea anticipativă a disfagiei este importantă și trebuie efectuată în mod regulat. Întrebările din cadrul evaluării de screening trebuie să se concentreze asupra dificultăților percepute la deglutiția lichidelor și substanțelor solide, percepția de alimente rămase în gât, timpul necesar pentru a mânca o masă obișnuită și interferența alimentației cu calitatea vieții. Dacă pacientul răspunde afirmativ la întrebările de screening, trebuie consultat logopedul pentru o evaluare completă, inclusiv pentru un studiu de deglutiție prin video fluoroscopie.
- Deseori se întâmplă ca persoanele să prezinte scăderi ponderale neintenționate înainte și în timpul apariției simptomelor clinice ale disfagiei. IMC-ul acestora sau centilele de greutate pot scădea de la categoria supraponderalitate sau obezitate în intervalul normal sau de subponderalitate (malnutriție) ca rezultat al dificultăților de alimentație și progresiei bolii. Considerente privind îngrijirile pentru reducerea riscului de subponderalitate sau malnutriție în această perioadă de tranziție sunt prezentate în anexă.

Caseta 32. Probleme gastrointestinale frecvente

- Discuția timpurie și continuă despre alimentație prin sonda gastrică poate facilita intervenția în timp util atunci când este indicată clinic. Familia și echipa de îngrijire trebuie să considere introducerea sondei gastrice ca fiind o intervenție necesară și pozitivă atunci când slăbiciunea progresivă interferează cu alimentația autonomă și deglutiția. Indicațiile pentru introducerea sondei gastrice includ malnutriția care nu răspunde la intervențiile pentru îmbunătățirea aportului caloric oral, diagnosticul de disfagie moderată sau severă și incapacitatea de a menține o hidratare adecvată. Nutriția prin sonda gastrică conduce la stabilizarea sau îmbunătățirea statusului nutrițional la subiecții subnutriți cu DMD. Evaluarea beneficiilor sondei gastrice trebuie discutată în contextul riscurilor de natură respiratorie, cardiacă și anestezică pe care le implică procedura.
- Constipația este o complicație foarte frecventă în DMD. Factorii de risc includ reducerea timpului de tranzit colonic, imobilitatea, slăbiciunea musculaturii abdominale și deshidratarea (tabloul 3). Ar putea fi necesară administrarea zilnică de laxative osmotice, cum ar fi polietilenglicol, lapte de magneziu sau lactuloză. Clisma administrată retrograd ar putea fi utilă dacă se produce impactare fecală.
- În DMD, factorii de risc pentru reflux gastro-esofagian includ dismotilitatea esofagiană, prelungirea timpului de evacuare gastrică, terapia cu glucocorticoizi și scolioza. Tratamentul refluxului gastroesofagian constă în suprimarea acidului gastric utilizând antagoniști ai

receptorului histaminic-2 (de ex. famotidina) sau inhibitori ai pompei de protoni precum lansoprazol sau omeprazol. Beneficiile inhibitorilor pompei de protoni trebuie evaluate față de riscurile potențiale, care includ o incidență mai mare a pneumoniei comunitare, a bolii renale cronice și a fracturilor osoase. Abordările nutriționale includ consumul de mese mai mici, mai frecvente și scăderea consumului de lipide.

- Pe măsură ce slăbiciunea musculaturii scheletice progresează la persoanele cu DMD, se poate produce o întârziere a evacuării gastrice (gastropareză), care poate conduce la dureri abdominale postprandiale, greață, vărsături, saturație precoce și pierderea apetitului. Timpul de evacuare gastrică poate fi evaluat utilizând o scanare scintigrafică a evacuării gastrice. Opțiunile de tratament includ modificarea dietei, terapie farmacologică și nutriție postpilorică prin intermediul unui tub de alimentare gastrojejunal.

C.2.18. Consultul altor specialiștilor

Caseta 33. Consultul altor specialiști

- specialist în boli infecțioase – diagnosticarea, monitorizarea și corectarea bolilor infecțioase, observarea tuberculozei.
- oftalmolog – diagnostic, monitorizare și corectare a tulburărilor oftalmice și a efectelor secundare ale terapiei hormonale: erori de refracție, strabism, cataractă.

C.2.19. Algoritmul asistenței psihosociale

Coordonarea îngrijirilor

- Coordonatorul asistenței medicale este punctul de contact pentru pacienții cu distrofie musculară Duchenne (DMD) și familiile acestora; aceștia trebuie să fie profesioniști în domeniul sănătății cu pregătire sau experiență suficientă în îngrijirea clinică a pacienților cu DMD
- Rolul coordonatorului asistenței medicale este de a furniza informații, de a coordona (și eventual programa) vizitele următoare și de a facilita comunicarea cu medicii din diferite discipline.

Examinarea de rutină a sănătății mintale

- La fiecare vizită clinică pentru evaluări neuromusculare, trebuie monitorizată sănătatea mintală și calitatea vieții.
- Screening-ul poate fi informal și nu necesită o evaluare completă.
- Un instrument adecvat pentru pacienții copii și adolescenți este Chestionarul privind Punctele Forte și Dificultățile, pentru pacienții adulți sunt adecvate Chestionarul privind Sănătatea Pacientului – Scala pentru depresie cu 9 itemi (PHQ-9) și Scala de Evaluare a Tulburării de Anxietate Generalizată (GAD-7); pentru părinții pacienților în vârstă de 5-17 ani se recomandă Scala de Adaptare Personală și Abilități în funcție de rol (PARSIII), (scala și schema de notare sunt disponibile pe site-ul Parent Project Muscular Dystrophy).
- Screening-ul poate fi efectuat de un asistent social sau de un specialist în domeniul sănătății mintale sau de un alt personal clinic cu pregătire sau experiență suficientă în acest domeniu (de exemplu, o asistentă medicală sau un medic).
- Dacă screening-ul este pozitiv, trebuie făcută o trimitere la psiholog și psihiatru pentru evaluare suplimentară și tratament.
- Fiecare clinică ar trebui să aibă un plan de evaluare și abordare a ideății suicidare sau a altor probleme de siguranță acute.
- Trebuie monitorizată ajustarea emoțională a persoanei care îngrijește pacientul, și trebuie oferite intervenții sau suport, după caz.
- Frații unei persoane cu DMD trebuie să aibă posibilitatea de a fi în legătură cu alți frați ai pacienților cu DMD și să aibă acces la servicii de sănătate mintală, după caz.

Asistență psihologică

- Toate persoanele cu DMD trebuie să aibă o viață roditoare, satisfăcătoare, iar cei fără tulburări de neurodezvoltare sau psihologice suplimentare pot obține un nivel ridicat de independență în gestionarea bolii; totuși, toți pacienții și familiile pot avea nevoie de suport psihosocial.
- Echipa de asistență neuromusculară ar trebui să includă și un profesionist în domeniul sănătății mintale (psiholog sau psihiatru) cu pregătire și experiență în evaluarea și tratamentul afecțiunilor psihice în contextul afecțiunilor medicale sau de neurodezvoltare cronice.
- Atunci când se identifică probleme de sănătate mintală, profesioniștii din domeniul sănătății mintale trebuie să furnizeze o evaluare suplimentară a persoanelor cu DMD și a membrilor familiilor acestora și să ofere intervenții cognitive sau comportamentale pentru tratamentul afecțiunilor psihiatrice.
- La cei care au nevoie de un tratament mai formal de sănătate mintală trebuie utilizate practicile standard, bazate pe dovezi.
- Evaluările neuropsihologice trebuie efectuate atunci când există retard cognitiv, dificultăți de adaptare emoțională și comportamentală sau preocupări legate de competențele sociale; reevaluările ar trebui efectuate la fiecare 2-3 ani pentru a monitoriza progresul dezvoltării și răspunsul la intervenții.
- Evaluările neuropsihologice trebuie luate în considerare în primul an după diagnosticare pentru a stabili o linie de referință sau atunci când se face trecerea la maturitate, dacă ar putea fi necesare programe de asistență guvernamentală pentru a promova independența funcțională.

Intervenții farmacologice

- Echipa de asistență neuromusculară trebuie să includă un psihiatru sau alt medic cu pregătire și experiență în prescrierea de medicamente pentru tratamentul tulburărilor comportamentale sau emoționale în contextul afecțiunilor medicale sau de neurodezvoltare cronice.
- Trebuie respectate practicile standard de prescriere.
- Pentru depresie, anxietate și tulburare obsesiv-compulsivă trebuie să se prescrie inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.
- Pentru agresivitate și furie sau disfuncție emoțională trebuie să se prescrie alfa-2-adrenomimetice centrale (prima opțiune) sau antipsihotice atipice (a doua opțiune).
- Pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție trebuie să se prescrie psihostimulante sau alfa-2-adrenomimetice centrale.

C.3. Diagnostic diferențial

Tabel 1. Principalele maladii pentru diagnosticul diferențial al Distrofiei Musculare Duchenne / Becker

Tipul afecțiunii	Diagnosticul	Simptome similare
Miopatie inflamatorie	<ul style="list-style-type: none"> • Polimiozita; • Miozita cu corpi de incluziune. 	Dezvoltarea treptată a slăbiciunii musculare, creșterea CPK.
Miopatii congenitale	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatie nonmalină; • Miopatii congenitale (structurale); • Miopatie centronucleară; • Miopatia cu corp hialin; • Alte miopatii congenitale. 	Slăbiciune musculară, hipotonie cu valori CPK normale sau moderat crescute, prezența tulburărilor scheletice.

Miopatii metabolice	<ul style="list-style-type: none"> • Glicogenoză de tip II (boala Pompe); • Glicogenoză de tip IIIa, IV, V și VII; • Boala MacArdle (formă tardivă) • Miopatii mitocondriale; • Miopatii cu depozite lipidice. 	Hipotonie, slăbiciune musculară, oboseală, rezistență scăzută la exerciții fizice, creșterea nivelului CPK, cardiomiopatie, mușchii gambei strânși la atingere, este posibil semnul Gowers.
Bolile neuronilor motori	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofii musculare spinale, tipuri I, II și III; • Amiotrofie bulbospinală (boala Kennedy); • Scleroza laterală amiotrofică. 	Slăbiciune musculară, atrofie musculară, cardiomiopatie, prezența anomaliilor scheletice, posibil CPK crescut, tulburări respiratorii.
Tulburări ale transmisiei neuromusculare	<ul style="list-style-type: none"> • Miastenia gravis; • Sindroame miastenice congenitale; • Sindromul Lambert-Eaton. 	Slăbiciune musculară, oboseală, tulburări respiratorii.

C.4. Criteriile de spitalizare

Caseta 34. Criteriile de spitalizare a pacienților cu DMD

- în dependență de agravare

- evaluarea grupei de invaliditate

Indicații pentru spitalizare planificată:

- realizarea diagnosticului diferențial și stabilirea diagnosticului final;
- selectarea regimului optim și a dozei de glucocorticoizi;
- selectarea terapiei specifice în funcție de tipul mutației, controlul siguranței și eficacității cu medicamente specializate, reevaluarea stării funcționale (ataluren, eteplirsen, golodirsen);
- efectuarea intervențiilor chirurgicale pentru corectarea scoliozei, deformărilor piciorului, intervenții la nivelul tendonului ahilian;
- montarea gastrostomei;
- tratamentul osteoporozei (administrarea bifosfonaților).

Indicații pentru spitalizarea de urgență:

- complicații grave din partea sistemului cardiovascular – cardită, aritmie, insuficiență cardiacă;
- complicații grave din partea sistemului respirator – pneumonie severă, aspirație, insuficiență respiratorie gradul II-III;
- fracturi osoase;

insuficiență suprarenală la pacienții care iau glucocorticoizi pe fundalul febrei, vărsăturilor, stresului psihologic sau intervențiilor chirurgicale.

C.5. Tratament

Caseta 35. Principiile tratamentului pacienților cu DMD

Recomandări generale:

- Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);
- Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;
- Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex.: spălarea pe mâini, igiena orală), evitarea infecțiilor intercurrente și suprainfecțiilor;
- Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre DMD.

Tratament nemedicamentos:

- O dietă îmbogățită cu vitamine, microelemente, suplimente alimentare care conțin calciu, vitamine din grupa B, D;
- Activitate fizică adecvată sub supravegherea părinților, personal medical;

Tratament medicamentos:

- Terapie cu glucocorticoizi [23];

Terapia metabolică – terapie care vizează îmbunătățirea proceselor metabolice ale mușchilor scheletici, țesutului osos, ficatului, miocardului; normalizarea metabolismului proteinelor și grăsimilor, inhibarea

formării cetoacizilor, reducerea acidozei lactice; prevenirea și eliminarea efectelor secundare ale terapiei hormonale (vitaminele grupei B; colecalciferolum; levocarnitinum; coenzima Q10, preparate de calciu);

- Alte medicamente și suplimente alimentare folosite de unii părinți și aprobate de unii practicieni, cu mențiunea că în absența datelor din literatura de specialitate, acestea nu pot fi recomandate oficial: oxandrolonum (steroid anabolic) ± terapia cu glucocorticoizi – nu a fost considerat potrivit.

Tabel 2. Considerente de îngrijire pentru inițierea și utilizarea tratamentului cu glucocorticoizi la pacienții cu distrofie musculară Duchenne [31,32]

Reper cronologic și doza	Precauții
<p>Discuția inițială Se discută cu familia utilizarea glucocorticoizilor</p>	<p>Insuficiență suprarenală Instruirea pacientului și a familiei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se informează despre semnele, simptomele și managementul unei crize suprarenale <p>Se prescrie hydrocortizonum intramuscular pentru administrare la domiciliu</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg pentru copiii cu vârsta <2 ani. • 100 mg pentru copiii cu vârsta ≥ 2 ani și adulți <p>Doze crescute la pacienții în tratament cu >12 mg/m²pe zi de prednisolonum/deflazacortum zilnic.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pot fi necesare în caz de boală severă, traumatisme majore sau intervenții chirurgicale • Se administrează hydrocortizonum la doze de 50-100 mg/m²pe zi.
<p>Se inițiază schema de tratament cu glucocorticoizi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înaintea declinului fizic substanțial • După discutarea reacțiilor adverse • După consultarea unui nutriționist 	
<p>Doza de inițiere recomandată</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolonum 0,75 mg/kg pe zi, sau • Deflazacortum 0,9 mg/kg pe zi 	
<p>Modificări ale dozei Dacă reacțiile adverse nu pot fi controlate sau sunt intolerabile</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se reduce doza de glucocorticoizi cu 25-33%. • Se re-evaluează după 1 lună. <p>În caz de declin funcțional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se crește doza de glucocorticoizi la doza țintă pentru greutatea corporală pe baza dozei inițiale. • Se re-evaluează după 2-3 luni. 	
<p>Utilizare în stadiul non-ambulator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se continuă utilizarea glucocorticoizi dar se reduce doza după caz pentru gestionarea reacțiilor adverse. • Pacienți cu vârste mai mari care nu au fost tratați anterior cu glucocorticoizi ar putea prezenta beneficii ca urmare a inițierii unei scheme de tratament cu glucocorticoizi. <p><small>ACTH = hormonul adrenocorticotropic, CRH = hormonul de eliberare a corticotropinei. HPA = hipotalamo-hipofizo-suprarenalian.</small></p>	<p>Tratamentul cu glucocorticoizi nu trebuie oprit brusc</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se utilizează protocolul PJ Nicholoff de reducere a dozei de glucocorticoizi. • Doza se reduce cu 20-25% o dată la 2 săptămâni. • După ce se atinge doza fiziologică (3mg/m² pe zi de prednisolonum sau deflazacortum) se trece la hydrocortizonum 12 mg/m² pe zi divizat în 3 doze egale. • Doza se reduce în continuare cu 20-25% în fiecare săptămână până se ajunge la doza de 2,5 mg de hydrocortizonum o dată la 2 zile. • După 2 săptămâni de administrare o dată la 2 zile întrerupeți tratamentul cu hydrocortizonum. • Verificați periodic concentrația matinală de cortizon prin stimulare cu CRH sau stimulare cu ACTH până când axul HPA este normal. • Se continuă administrarea în doză crescută până la recuperarea axului HPA (poate dura 12 luni sau chiar mai mult).

Tabel 3. Algoritmul inițierii terapiei cu glucocorticoizi la copiii cu Distrofia Musculară Duchenne

Vârsta	Schema de tratament cu glucocorticoizi în funcție de starea funcțională a organismului
< 2 ani	Dezvoltare (tipic): inițierea tratamentului cu glucocorticoizi nu este recomandată; Platou (rar): observare atentă; Estompăre (atipic): a se considera un alt diagnostic sau prezența unei comorbidități.
2-5 ani	Dezvoltare: inițierea tratamentului cu glucocorticoizi nu este recomandată; Platou: se recomandă inițierea tratamentului cu glucocorticoizi; Estompăre: se recomandă insistent inițierea tratamentului cu glucocorticoizi.
≥ 6 ani	Dezvoltare (rar): a se considera probabilitatea Distrofiei Musculare Becker; Platou: se recomandă insistent inițierea tratamentului cu glucocorticoizi; Estompăre: se recomandă insistent inițierea tratamentului cu glucocorticoizi.

Caseta 36. Terapii emergente [33]

- Linia de dezvoltare a medicamentelor pentru DMD s-a modificat dramatic după publicarea considerentelor de îngrijire din 2010, iar tabloul complet al studiilor pentru tratamentul DMD se modifică în mod continuu; informații actualizate sunt disponibile la ClinicalTrials.gov și în Platforma Registrului de Studii Clinice Internaționale a OMS. DMD este o boală rară, iar numărul tot mai mare de studii pentru DMD este o provocare pentru capacitatea studiului clinic datorită numărului scăzut de pacienți care se califică pentru participare. Se preconizează că necesitatea de a optimiza recrutarea pacienților va promova inițiative care să sprijine pregătirea studiului, cum ar fi registrele de pacienți, identificarea evaluărilor semnificative din punct de vedere clinic și studiile de istorie naturală.
- În august 2014, Ataluren a primit autorizație condiționată de punere pe piață din partea Comisiei Europene pentru utilizare în Uniunea Europeană, vizând aproximativ 11% dintre băieții cu DMD cauzată de un codon stop la nivelul genei distrofinei. În septembrie 2016, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat utilizarea eteplirsen, care vizează aproximativ 13% dintre băieții cu o mutație la nivelul genei distrofinei care poate conduce la sărirea exonului 51, prin procedură de autorizare accelerată. Ataluren și eteplirsen sunt primele dintr-o serie de terapii specifice mutației care obțin aprobare din parte agențiilor de reglementare. Alte terapii de restaurare a distrofinei sunt în curs de dezvoltare, iar unele sunt aproape sau chiar în curs de revizuire de către agențiile de reglementare. FDA a acordat, de asemenea, aprobarea completă pentru deflazacort, ceea ce face ca acesta să fie primul glucocorticoid cu indicație specifică în DMD.
- Însă Agenția Europeană pentru Medicamente a refuzat autorizația de punere pe piață pentru Exondys (eteplirsen), după ce Comitetul pentru medicamente de uz uman a fost îngrijorat de faptul că primul studiu, la care au participat doar 12 pacienți, nu a comparat eteplirsen cu placebo după perioada de 24 de săptămâni, în acest interval neexistând o diferență semnificativă între eteplirsen și placebo în ceea ce privește distanța parcursă în mers timp de 6 minute. Metodele de comparare a rezultatelor din studiile principale cu datele istorice nu au fost satisfăcătoare pentru a demonstra eficacitatea medicamentului. Comitetul a considerat că erau necesare date suplimentare pentru a demonstra că distrofina mai scurtă produsă în cantități foarte mici în urma tratamentului cu Exondys are beneficii de durată relevante pentru pacient. Prin urmare, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru eteplirsen în tratamentul DMD nu poate fi stabilit și a recomandat refuzul autorizației de introducere pe piață pentru acest medicament. Refuzul CHMP a fost confirmat în urma reexaminării.
- Alte clase de medicamente din studiile pentru DMD includ medicamente care vizează miostatina, molecule antiinflamatorii și antioxidante, compuși pentru reducerea fibrozei, medicamente pentru

îmbunătățirea vasodilatației, medicamente pentru îmbunătățirea funcției mitocondriale și medicamente pentru reglarea utrofinei. Cu toate acestea, fără studii clinice finalizate și fără aprobarea agențiilor de reglementare, niciunul dintre aceste medicamente nu poate fi prescris pentru persoanele cu DMD.

Caseta 37. Lista medicamentelor

- Prednisolonum – comprimat de 5 mg;
- Deflazacortum – comprimat de 6 mg sau 30 mg; picături orale, suspensie (22.75 mg/mL);

Lista medicamentelor suplimentare:

- Pyridoxinum - soluție injectabilă 5% 50 mg/1 ml;
- Thiaminum - soluție injectabilă 5% 50 mg/1 ml;
- Cyanocobalaminum* - soluție injectabilă 200 mcg/1 ml, 500 mcg/1 ml;
- Colecalciferolum - soluție apoasă, uleioasă, pentru administrare orală; capsule și tablete 0,25, 0,5, 1,0 μg; soluție pentru administrare intravenoasă 2 mcg/1 ml și 5mcg/1 ml;
- Levocarnitinum - soluție orală 1 g/10 ml, soluție orală 300 mg/1ml; soluție injectabilă 1g/5 ml.

Caseta 38. Indicatorii eficacității tratamentului:

- menținerea capacității de deplasare independentă;
- absența complicațiilor cardiace, pulmonologice grave;
- stabilizarea greutății;
- tolerabilitate satisfăcătoare a terapiei hormonale;
- stabilizarea stării generale;
- îmbunătățirea stării generale de sănătate;
- normalizarea parametrilor de laborator;
- ameliorarea simptomelor insuficienței respiratorii;
- ameliorarea simptomelor insuficienței cardiace;
- tolerabilitate satisfăcătoare a terapiei hormonale.
- păstrarea la maxim a capacității de deplasare independentă;
- păstrarea capacității de verticalizare;
- menținerea funcționalității articulațiilor;
- minimizarea riscului dezvoltării complicațiilor cardiace și respiratorii severe;
- minimizarea riscului de apariție a osteoporozei / fracturilor osoase;
- stabilizarea greutății corporale;
- reducerea / ameliorarea sindromului dolo.

C.6. Asistența paliativă

Caseta 39. Asistența paliativă

- Monitorizarea zilnică a saturației oxigenului în sânge (pulsoximetru);
- Menținerea volumului funcțional al plămânilor cu ajutorul pungilor respiratorii gonflabile (sacul Ambu);
- Metode de ameliorare manuală și mecanică a tusei și stimularea acesteia (aparat de asistare a tusei);
- Evacuarea și sanarea căilor respiratorii superioare (aspirator secreții traheo-bronsice);
- Ventilația plămânilor noaptea și / sau în timpul zilei utilizând Ventilația non-invazivă (VNI) / Ventilația pulmonară artificială (VPA);

Reabilitare, dispozitive de asistență pentru menținerea funcționalității organismului:

- Realizarea zilnică în scop profilactic a exercițiilor de întindere în zona gleznelor, genunchilor și coapselor, întinderea articulațiilor membrelor superioare, brațelor și gâtului conform indicațiilor.
- Dezvoltarea articulațiilor pentru prevenirea și tratamentul contracturilor;
- Înot, ciclism;
- Activitate fizică aerobă cu intensitate submaximală sau exerciții fizice;

- Evitarea exercițiilor cu rezistență și exercițiilor excentrice;
- Fizioterapie pentru zona articulațiilor în scopul prevenirii contracturilor și deformărilor;
- Exerciții de fizioterapie, corectarea posturii;
- Ameliorarea sindromului doloar cu medicamente antiinflamatoare și analgezice pentru a crește eficacitatea reabilitării;
- Orteze pentru gleznă profilactice, nocturne, în scop de poziționare și întindere în faza non-ambulatorie;
- Orteze pentru glezne și genunchi cu blocarea articulațiilor genunchilor în fazele ambulatorie și non-ambulatorie tardivă;
- Atelarea încheieturii mâinii sau a mâinii;
- Aplicarea gipsului;
- Scaun cu roțile motorizat pliabil cu antrenare manuală;
- Verticalizatoare;
- Dispozitive electrice pentru transferul și ridicarea pacienților non-ambulatori la / de la pat, la baie;
- Paturi medicale specializate pentru îngrijirea pacienților non-ambulatori.

C.7. Profilaxie

Caseta 40. Profilaxie

- Consilierea medicală și genetică pentru familiile împovărate este principala măsură preventivă;
- Diagnosticul prenatal al fătului la o femeie purtătoare a unei gene patologice;
- Prevenirea complicațiilor grave ale bolii;
- Prevenirea efectelor secundare ale terapiei hormonale.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: medicul de familie certificat; asistenta medicală.
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • pulsoximetru; • taliometru; • panglica-centimetru; • cântar; • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea CK, LDH, hemoglobinei, ALT, AST
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • simptomatice.
D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: pediatru; asistenta medicală.
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • pulsoximetru; • taliometru; • panglica-centimetru; • cântar; • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea CK, LDH, hemoglobinei, ALT, AST • electrocardiograf
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • simpromatice; Terapia metabolică: <ul style="list-style-type: none"> • Colecalciferolum, preparate de calciu; • Terapia îndreptată spre îmbunătățirea proceselor metabolice la nivelul mușchilor scheletici, țesutului osos, ficatului, miocardului;
D.3. Instituțiile/secțiile de asistență medicală spitalicească	Personal: pediatru; pulmonolog; kinetoterapeut; chirurg; ortoped; gastrolog; cardiolog; ORL-ist; neurolog; genetician; asistente medicale.
	Aparataj, utilaj:

- tonometru;
- fonendoscop;
- electrocardiograf;
- spirometru
- pulsoximetru
- oftalmoscop;
- taliometru;
- panglica-centimetru;
- cântar;
- ecocardiograf;
- audiometru
- oftalmoscop
- cabinet de diagnostic funcțional;
- cabinet radiologic;
- laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea creatininei serice, hemoglobinei, CK, CK-MB, LDH, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, sumarului de urină;
- laboratorul molecular-genetic cu utilajul și reactivele pentru examinarea genei *DMD* prin metodele MLPA și NGS;
- cabinet de recuperare medicală;
- cabinet de psihoterapie.

Medicamente:

1. Terapia cu glucocorticoizi:

- medicamente – deflazacort, prednisolon, metilprednisolon

2. Tratamentul specific este prescris prin consiliu medical:

- Atalurenium* este aprobat pentru tratamentul pacienților ambulatori cu distrofie musculară Duchenne cu vârsta de 2 ani și peste, cu mutație confirmată de tip non-sens în gena *DMD*. O mutație punctiformă de tip non-sens apare la aproximativ 11% dintre băieții bolnavi, provocând formarea unui codon stop și încetarea prematură a sintezei proteinei distrofina. Mutația se stabilește prin secvențiere.
- Eteplirsenum*este aprobat de FDA (și anulat de EMA) pentru tratamentul pacienților cu distrofie musculară Duchenne cu mutație confirmată de tip deleție în gena *DMD*, care poate fi tratată prin „tehnologia de salt peste exonul 51”. Mutația apare la 13% dintre pacienți și este diagnosticată prin tehnica MLPA.
- Golodirsenum* este aprobat pentru tratamentul pacienților cu distrofie musculară Duchenne care prezintă o mutație confirmată de tip deleție, corectată prin tehnologia de salt peste exonul 53. Mutația apare la 8% dintre pacienți și este diagnosticată la fel prin tehnica MLPA.

Terapia metabolică:

- Colecalciferol, preparate de calciu;
- Terapia îndreptată spre îmbunătățirea proceselor metabolice la nivelul mușchilor scheletici, țesutului osos, ficatului, miocardului;
- Normalizarea metabolismului proteic și lipidic, inhibarea formării cetoacizilor, reducerea acidozei lactice;
- Prevenirea și eliminarea efectelor secundare ale terapiei hormonale.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primele 3-6 luni de viața diagnosticul de DMD.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele 3-6 luni de la debutul bolii (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele 3-6 luni de viața pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
2.	Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu DMD.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Distrofia musculară Duchenne” (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Distrofia musculară Duchenne” (pe parcursul ultimului an X 100).	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3.	Sporirea calității tratamentului la pacienții cu DMD.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN “Distrofia musculară Duchenne” (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN “Distrofia musculară Duchenne” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
4.	Sporirea numărului de pacienți cu DMD supravegheați conform recomandărilor din PCN “Distrofia musculară Duchenne”.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN “Distrofia musculară Duchenne” (în %).	Numărul pacienților cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN “Distrofia musculară Duchenne” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care sunt supravegheați de către medicul de familie pe parcursul ultimului an.

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
6.	Sporirea numărului de pacienți cu DMD, cu minimalizarea implicării viscerale și menținerea activității zilnice.	Ponderele pacienților cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de DMD în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

ANEXE

Anexa 1. Evaluări neuromusculare sugerate pentru pacienții cu distrofie musculară Duchenne

	Metoda	Scopul testării	Ambulator	Non-ambulator
Testarea forței musculare	Testarea musculară manuală (scala MRS) Miometrie cantitativă (benefică dacă forța musculară atinge 3-5 puncte după scara MRC)	Evaluarea în dinamică pentru identificarea devierilor din cursul clinic preconizat, monitorizarea evoluția bolii și predicția pierderii funcționalității, evaluarea răspunsului la tratament și monitorizarea dezechilibrului muscular.	Testarea manuală a forței musculare la extremitățile inferioare la fiecare 6 luni.	Etapele timpurii: testarea forței musculare la extremitățile superioare și inferioare la fiecare 6 luni Etapele ulterioare: valoarea testării este mai puțin sigură.
Testarea amplitudinii mișcărilor	Goniometrie	Identificarea hipoextensibilității musculare emergente și contracturilor articulare care ar putea contribui / conduce la deteriorarea funcțională sau la dezvoltarea afecțiunilor musculo-scheletice sau tegumentare. Identificarea necesității în efectuarea unor intervenții terapeutice /chirurgicale suplimentare (de exemplu: orteze, atele, dispozitive ajutătoare la mers, alungirea benzii iliotibiale).	Extremitățile inferioare: șold, genunchi, articulațiile gleznei; banda iliotibială; mm. biceps femoris, gastrocnemius.	Extremitățile inferioare: șold, genunchi, articulațiile gleznei; banda iliotibială; mm. biceps femoris, gastrocnemius. Extremitățile superioare: cotul, regiunea carpiană, flexorii lungi ai degetelor
Testarea timpului	Utilizarea standardizată a testelor funcționale cronometrate	Măsurarea relevantă a capacităților funcționale cotidiene; responsivitatea la schimbări.	Cronometrarea a 10 minute de mers pe jos; cronometrarea manevrei Gowers; măsurarea timpului necesar pentru urcarea a 4 scări, ridicarea de pe scaun; testul de mers în 6 minute. Măsurarea timpului necesar pentru îmbrăcare poate fi relevant în stadiul ambulatoriu târziu.	Măsurarea timpului necesar pentru îmbrăcare poate fi relevant în stadiul timpuriu non-ambulator, pe când în stadiul tardiv non-ambulator testarea este irelevantă.
Activitatea cotidiană	Evaluarea deficiențelor în activitățile	Deosebit de relevant pentru utilizarea suporturilor și adaptarea	Frecvența căderilor, monitorizarea activității de	Abilitățile de auto-îngrijire, scrisul, utilizarea

	cotidiene la domiciliu, școală și în comunitate	la mediul înconjurător.	mergere, abilitățile de auto-îngrijire, scrisul, utilizarea calculatorului. Funcționarea în mediul școlar și comunitar.	calculatorului, controlul asupra scaunului cu roțile manual și electric. Funcționarea în mediul școlar și comunitar.
Scorurile de apreciere a funcției motorii	Evaluarea funcției motorii în domenii specifice pentru a da un scor compozit.	Permite monitorizarea progresiei bolii și răspunsul la terapie.	Scala funcționalității Vignos (pentru membrele inferioare), Evaluarea Ambulatorie North Star, măsurarea funcției motorii.	Scala funcționalității Brooke (pentru membrele superioare), Scala Egen Klassifikation (EK), Scala motorie Hammersmith, măsurarea funcției motorii.

Anexa 2. Scala pentru evaluarea stării funcționale a copilului

Nume Prenume medic: _____ Data examinării: _____
Nume Prenume pacient: _____ Vârsta pacientului _____

1. Evaluarea forței musculare a extremităților pe scala MRS (Medical Research Council Paralysis Scale)

0 puncte	Fără mișcare
1 punct	Prezența unor mișcări minime
2 puncte	Mișcări active, însă nu prezintă abilitatea de a se ridica
3 puncte	Prezintă abilitatea de a se ridica
4 puncte	Abilitatea de a se ridica și de a opune rezistență suficientă la aplicarea forței cercetătorului în timpul testării
5 puncte	Păstrarea completă a funcției motorii

2. Scala Scott (Muscular Dystrophy Score, MDS)

Tipul mișcării evaluate prin scala Scott:

Nr.	Tipul mișcării	2	1	0
1.	A ridica capul.			
2.	A se întoarce de pe spate pe abdomen pe partea dreaptă.			
3.	A se întoarce de pe spate pe abdomen pe partea stângă.			
4.	A se întoarce de pe abdomen pe spate pe partea dreaptă.			
5.	A se întoarce de pe abdomen pe spate pe partea stângă.			
6.	A se așeza (a adopta poziția șezândă).			
7.	Poziție așezată.			
8.	A se ridica (a adopta poziția verticale).			
9.	Poziție verticală.			
10.	A sta pe călcâi.			
11.	A sta pe vârful degetelor de la picioare.			
12.	A sta pe piciorul drept.			
13.	A sta pe piciorul stâng.			
14.	A sări pe piciorul drept.			
15.	A sări pe piciorul stâng.			
16.	A se ridica de pe scaun.			
17.	Pas ascendent cu piciorul drept (urcarea scărilor).			
18.	Pas descendent cu piciorul drept (coborârea scărilor).			
19.	Pas ascendent cu piciorul stâng (urcarea scărilor).			
20.	Pas descendent cu piciorul stâng (coborârea scărilor).			

Suma punctelor este calculată după următoarea schemă:

2 puncte se oferă pentru fiecare mișcare executată independent;

1 punct – în cazul în care a fost oferită asistență și / sau dacă executarea mișcării a necesitat mult efort;

0 puncte – dacă mișcarea nu poate fi efectuată.

Numărul maxim posibil de puncte pe această scală este 40, iar numărul minim este 0 puncte.

3. Scala funcțională Vignos

Clasele funcționale scării Vignos:

- a. Pacientul are o afectare evidentă a posturii și mersului, dar se deplasează și urcă treptele fără sprijin.
- b. Pacientul merge, dar urcă scările folosind balustrada.
- c. Pacientul merge, dar urcă scările cu 8 trepte standard folosind balustrada într-o perioadă mai mare de mai mult de 25 de secunde.
- d. Pacientul merge, dar nu poate urca scările.
- e. Pacientul merge fără sprijin, dar nu poate ridica piciorul pentru a păși înainte, se poate ridica de pe scaun.
- f. Pacientul merge doar cu ajutorul unui corset ortopedic.
- g. Pacientul se deplasează cu ajutorul scaunului cu rotile. Stă în poziție verticală, poate controla scaunul cu rotile și poate efectua toate activitățile vitale cu ajutorul acestuia.
- h. Pacientul se deplasează cu ajutorul scaunului cu rotile. Stă în poziție verticală, dar nu poate efectua toate activitățile vitale de pe scaunul cu rotile.
- i. Pacientul se deplasează cu ajutorul scaunului cu rotile. Stă în poziție verticală doar cu sprijin. Poate efectua un minim de activități vitale de pe un scaunul cu rotile.
- j. Pacientul este imobilizat la pat. Nu poate efectua nici o activitate vitală fără asistență.

4. Testul de cronometrare a timpului urcare a 4 trepte

4 PAȘI / TIMP necesar pentru a urca 4 trepte

Testul s-a finisat?

- **Da**, _____, _____ secunde
- **Nu**

Dacă nu, indicați motivul _____

Tehnici de urcare a scărilor:

1. Incapacitatea de a urca scările.
2. Depășește 4 trepte „călcându-le pe loc” (urcând treapta, poziționează ambele picioare pe scară înainte de a urca următoarea treaptă) folosindu-se de ambele mâini: fie ținându-le pe balustrade, fie una ținând-o pe balustradă, iar cealaltă o sprijină pe picior.
3. Depășește 4 trepte „călcându-le pe loc” (urcând treapta, poziționează ambele picioare pe scară înainte de a urca următoarea treaptă) cu o mână ținându-se de balustradă, iar cealaltă sprijinind-o de corp sau picior.
4. Depășește 4 trepte „călcându-le pe loc” (urcând treapta, poziționează ambele picioare pe scară înainte de a urca următoarea treaptă) fără a folosi balustradele și fără a se sprijini pe picioare.
5. Urcă 4 trepte alternând picioarele, folosind balustrada sau sprijinindu-se pe picioare.
6. Urcă 4 trepte fără a folosi balustrada și fără a se sprijini pe picioare.

5. Ridicarea din poziție culcată

Testul s-a finisat? Da Nu

Dacă nu, indicați motivul _____

Timpul necesar pentru ridicare din poziție culcată _____, _____ secunde

Echivalent	Nivele	Detalii	Adițional
0	1	Nu se poate ridica nici măcar cu ajutorul	Timpul nu se

		unui scaun.	raportează
0	2	Asistarea manevrei Gowers – necesită ajutor pentru a trece din decubit dorsal în poziție verticală.	Timpul nu se raportează
1	3	Se rotește, se ridică cu ambele mâini „urcând” pe picioare pentru a ajunge în poziție verticală.	Timpul se raportează
1	4	Se răstoarnă, se ridică, sprijinindu-se cu o mână pe picior.	Timpul se raportează
1	5	Se răstoarnă lateral, se ridică, sprijinindu-se de podea, dar nu pe picioare.	Timpul se raportează
1	6	Se ridică, fără a se întoarce și fără a se sprijini cu mâinile de podea sau pe picioare.	Timpul se raportează

Anexa 3. Lista delețiilor la care pacienții cu DMD pot fi susceptibili pentru tratament de tip Exon Skipping [9,34,35]

Exon 53

3-52 4-52 5-52 6-52 9-52
10-52 11-52 13-52 14-52 15-52 16-52 17-52 19-52
21-52 23-52 24-52 25-52 26-52 27-52 28-52 29-52
30-52 31-52 32-52 33-52 34-52 35-52 36-52 37-52 38-52 39-52
40-52 41-52 42-52 43-52 45-52 47-52 48-52 49-52
50-52 52 54-58 54-61 54-63 54-64 54-66 54-76 54-77

Exon 45

7-44
12-44 18-44
44 46 46-47 46-48 46-49
46-51 46-53 46-55 46-57 46-59
46-60 46-67 46-69 46-75 46-78

Exon 44

3-43 4-43 5-43 6-43 9-43
10-43 11-43 13-43 14-43 15-43 16-43 17-43 19-43
21-43 23-43 24-43 25-43 26-43 27-43 28-43 29-43
30-43 31-43 32-43 33-43 34-43 35-43 36-43 37-43 38-43 39-43
40-43 41-43 42-43 43 45 45-54 45-56 45-62
45-65 45-68 45-70 45-71 45-72 45-73 45-74

Exon 50

2-49 8-49
20-49 22-49
51 51-53 51-55
51-57 51-59 51-60 51-67 51-69 51-75 51-78

Exon 52

2-51 8-51
20-51 22-51
51 53 53-55 53-57 53-59 53-60
53-67 53-69 53-75 53-78

Exon 55

3-54 4-54 5-54 6-54 9-54
10-54 11-54 13-54 14-54 15-54 16-54 17-54 19-54
21-54 23-54 24-54 25-54 25-54 26-54 27-54 28-54 29-54
30-54 31-54 32-54 33-54 34-54 35-54 36-54 37-54 38-54 39-54
40-54 41-54 42-54 43-54 45-54 47-54 48-54 49-54
50-54 52-54 54 56 56-62
56-65 56-68 56-70 56-71 56-72 56-73 56-74

Exon 43

7-42 12-42 18-42
44 44-46 44-47 44-48 44-49 44-51 44-53 44-55 44-57 44-59

Exon 8

3-7 4-7 5-7 6-7 9-19 9-21
9-50 9-52 9-53

Anexa 4. Lista medicamentelor utilizate în tratamentul DMD și nivelul dovezilor [33]

<i>Lista medicamentelor suplimentare (utilizare sub 100%): Grupa farmacoterapeutică</i>	<i>Denumirea internațională a medicamentului</i>	<i>Mod de administrare</i>	<i>Nivelul dovezilor</i>
Sistemul musculoscheletal. Alte medicamente pentru tratamentul bolilor aparatului locomotor.	Atalurenium*– granule pentru suspensie orală (plicuri ce conțin 125, 250, 1000 mg ataluren);	Doză zilnică – 40 mg / kg, administrare de 3 ori pe zi: 10 mg / kg dimineața, 10 mg / kg după-amiaza și 20 mg / kg seara, oral (se indică de un consiliu de specialiști)	A
Sistemul musculoscheletal. Alte medicamente pentru tratamentul bolilor aparatului locomotor.	Eteplirsenum* - concentrat pentru soluție perfuzabilă 500 mg / 10 ml (50 mg / ml), 100 mg / 2 ml (50 mg / ml), flacon unidoză;	Doza zilnică – 30 mg / kg, intravenos, 1 dată pe săptămână, durata perfuziei 35-60 minute (se indică de un consiliu de specialiști)	A
Sistemul musculoscheletal. Alte medicamente pentru tratamentul bolilor aparatului locomotor.	Golodirsenum* – concentrat pentru soluție perfuzabilă 100 mg / 2 ml (50mg / ml), flacon unidoză;	Doza zilnică – 30 mg / kg, intravenos, 1 dată pe săptămână, durata perfuziei 35-60 minute (se indică de un consiliu de specialiști)	A

Anexa 5. Ghid pentru părinți în vederea managementului Distrofiei Musculare Duchenne [36]

Ce este Distrofia Musculară Duchenne?

Distrofia musculară Duchenne (DMD sau Duchenne) este un diagnostic complex și dificil de înțeles și gestionat. Distrofia musculară Duchenne face parte dintr-un spectru de boli musculare cunoscute sub numele de „distrofinopatii”. Distrofinopatiile apar ca urmare a absenței proteinei musculare numită „distrofină” și variază de la distrofie musculară Duchenne de fenotip mai sever (cu simptome pe care le puteți remarca) la distrofie musculară Becker, un fenotip mai blând, dar inconstant.

Diagnosticul de Distrofie Musculară Duchenne

În prezent, majoritatea copiilor cu DMD rămân nediagnosticați în stadiul presimptomatic (atunci când copiii prezintă puține simptome sau chiar deloc) cu excepția cazurilor în care afecțiunea este prezentă în antecedentele familiale sau dacă se efectuează analize de sânge din alte motive. Simptomele pot fi prezente, cum ar fi întârzieri ale achiziției mersului sau ale limbajului, dar sunt de obicei subtile și deseori nu sunt recunoscute în acest stadiu. Părinții sunt adesea primii care observă diferențe în dezvoltarea copilului lor, primii care își pun întrebări și cei care solicită teste suplimentare pentru a explica întârzierile de dezvoltare percepute.

În caz de suspiciune de DMD, primul test este de obicei o analiză de sânge pentru a vedea dacă valorile serice ale CK sunt crescute. Persoanele cu DMD prezintă deseori valori ale CK de 10-100 de ori peste valoarea normală. Dacă se confirmă acest lucru, se vor recomanda teste specifice pentru a identifica modificarea la nivelul ADN-ului (numită „mutație genetică”) care cauzează distrofia musculară Duchenne. Pentru a interpreta aceste teste genetice și pentru a discuta despre modul în care rezultatele pot avea un impact asupra copilului dumneavoastră și, eventual, a altor membri ai familiei, este necesară opinia specialiștilor, în special a medicilor specialiști geneticieni. Diagnosticul se stabilește deseori în faza ambulatorie timpurie.

Domeniul psihosocial, învățatul și comportamentul

Este mai probabil ca persoanele afectate de DMD să se confrunte cu provocări în ceea ce privește învățatul și comportamentul. Unele provocări se datorează absenței distrofinei la nivelul creierului; altele se pot datora adaptării la limitările fizice. Unele medicamente, precum glucocorticoizi, pe care copiii încep să le ia de cele mai multe ori în stadiul ambulator timpuriu sau târziu, pot de asemenea să joace un rol. Unii copii care iau glucocorticoizi pot avea dificultăți în ceea ce privește controlul impulsurilor, furie, modificări de dispoziție, atenție și memorie, iar alții pot să nu fie afectați. Dacă se constată întârzieri în dezvoltare și/sau învățare, evaluarea efectuată de un psiholog sau medicul psihiatru de copii poate ajuta la definirea problemelor specifice, precum și furnizarea de recomandări care să faciliteze atingerea potențialului maxim.

Problemele emoționale și comportamentale nu sunt neobișnuite și sunt gestionate cel mai bine dacă sunt abordate precoce. Medicii psihiatri de copii și psihologii specializați pe tulburări de dezvoltare pot fi foarte utili în aceste domenii. Limbajul va fi de asemenea evaluat, iar terapiile trebuie inițiate cât mai curând posibil, dacă este necesar.

Terapia fizică/kinetoterapia:

Contactarea echipei de kinetoterapie în stadiul timpuriu va permite introducerea treptată a programelor de exerciții fizice/de întindere („stretching”) pentru a menține flexibilitatea musculară și pentru a preveni sau minimiza rigiditatea articulațiilor. Echipa de reabilitare poate de asemenea să ofere recomandări în ceea ce privește exercițiile adecvate în timpul orelor de joacă/pauză, precum și privind educația fizică adaptativă, pentru a menține siguranța copilului susținând în același timp și participarea școlară. Programul de exerciții fizice trebuie

să se concentreze pe întinderi și pe menținerea gradului de mișcare, mai degrabă decât pe întărirea musculaturii. În acest stadiu vi se pot recomanda atele de noapte (adesea numite „orteze pentru picior și gleznă” sau „AFO”) pentru a asigura o întindere prelungită și pentru a preveni pierderea gradului de mișcare la nivelul gleznei. Din rutina zilnică nu trebuie să lipsească un program de întinderi efectuate la domiciliu, conform recomandărilor kinetoterapeutului.

Dacă rigiditatea articulară nu poate fi rezolvată prin kinetoterapie, ar putea fi necesar să se obțină opinia medicilor ortopezi în urma unei evaluări. Kinetoterapeutul are roluri multiple în cadrul echipei de asistență medicală, cum ar fi: supravegherea programelor de întindere („stretching“), recomandarea de echipamente precum scaunul rulant și suport pentru statul în picioare și promovarea în continuare a activităților ce implică susținerea propriei greutate și statul în picioare (acestea sunt utile atât pentru sănătatea osoasă, cât și pentru digestie). Este important să vă asigurați că mijloacele de mobilitate, cum ar fi scaunele cu rotile, sunt prevăzute cu șezut ce include suport de susținere pentru a promova alinierea corpului, poziționarea corectă și confortul.

Tratamentul cu glucocorticoizi:

Tratamentul cu glucocorticoizi trebuie discutat de preferință la diagnostic și poate fi inițiat din stadiul ambulator timpuriu. În planificarea utilizării glucocorticoizilor, este importantă discuția privind beneficiile glucocorticoizilor, asigurarea programului complet de imunizare și discutarea despre eventualii factori de risc și anume efectele secundare ale glucocorticoizilor, precum și despre modul în care acestea pot fi anticipate și minimizate. Acest lucru include recomandări nutriționale (de preferință din partea unui dietetician autorizat) pentru a evita efectele secundare precum creșterea în greutate și afectarea osoasă.

Sănătatea sistemului osos și hormonii:

Tratamentul cu glucocorticoizi poate conduce la slăbirea sistemului osos și poate afecta concentrațiile mai multor hormoni, cum ar fi hormonul de creștere și testosteronul (hormonul sexual masculin). Nutriția este importantă pentru a menține sistemul osos cât mai puternic și trebuie încurajate dietele bogate în vitamina D și calciu. Poate fi indicat să discutați despre nevoile nutriționale cu un dietetician autorizat, în cadrul vizitelor pentru evaluare neuromusculară. Înălțimea și greutatea trebuie măsurate la fiecare vizită pentru evaluarea neuromusculară și trebuie reprezentate grafic pentru a monitoriza în timp creșterea și greutatea. Măsurarea lungimii osului situat la nivelul antebrațului (lungimea ulnei) sau la nivelul gambei (lungimea tibiei) sau adunarea lungimii segmentelor superioare și inferioare ale brațelor (lungimea segmentară a brațelor) reprezintă modalități alternative de măsurare exactă a înălțimii și trebuie efectuate și în cadrul măsurătorilor de bază. Trebuie investigat nivelul de bază al densității osoase utilizând absorbtimetria duală cu raze X (sau „DEXA”) la inițierea tratamentului cu glucocorticoizi.

Inima și musculatura respiratorie:

Începerea testării funcției pulmonare la o vârstă fragedă va ajuta copilul să se obișnuiască cu echipamentul și să se „antreneze” pentru vizitele ulterioare. Monitorizarea cardiacă (prin EKG și imagistică prin rezonanță magnetică -IRM cardiac sau ecografie cardiacă) este recomandată la diagnostic și anual până la vârsta de 10 ani și apoi mai frecvent după cum este necesar. De asemenea, este important să fiți la zi cu vaccinarea anti-pneumococică (pneumonie) și cu vaccinul anual anti gripal pentru a evita posibilitatea îmbolnăvirii. Cardiologul vă va recomanda anumite intervenții dacă se observă modificări la EKG, IRM cardiac sau ecografie cardiacă.

Anexa 6. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile din protocol

DATE GENERALE			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
INTERNARE			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
		9	Nu se cunoaște
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția de chirurgie
		2	Secția de profil general
		3	Secția de terapie intensivă
		4	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
ISTORICUL PACIENTULUI			
14.	Prezența clinicii similare anterior	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
15.	Prezența patologiilor asociate	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
PREGĂTIRE PREOPERATORIE			
16.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
17.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ			
19.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da

20.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA		
21.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM		
22.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM		
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM		
24.	Operația efectuată în mod	Urgent		
		Urgent-amânat		
		Programat		
25.	Tipul anesteziei	Generală		
		Spinală		
		Locală		
		Combinată		
EXTERNARE ȘI TRATAMENT				
26.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)		
27.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)		
28.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)		
29.	Deces în spital	1	Nu	
		2	Din cauzele atribuite PA	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite PA	
		9	Nu se cunoaște	

BIBLIOGRAFIE

1. Emery AEH, Eh E. Population Diseases--a of Inherited World Survey. *Neuromuscul Disord*. 1991;
2. Sacară V. Particularitățile clinice și molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare în Republica Moldova. *Rev Neurol și Psihiatr a Copilului și Adolesc din România* [Internet]. 2017;23:63–73. Available from: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/63-73_4.pdf
3. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;24:482–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
4. Craiu D. și colab. *Distrofinopatiile-Noțiuni teoretice. Algoritm de diagnostic și tratament*. Ed Univ „Carol Davila” București. 2013;
5. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet*. 2013;
6. Sacară V. Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova [Internet]. 2019. Available from: cnaa.md/thesis/55307/
7. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;17:445–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7)
8. Andrews JG, Lamb MM, Conway K, Street N, Westfield C, Ciafaloni E, et al. Diagnostic accuracy of phenotype classification in duchenne and becker muscular dystrophy using medical record data. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5:481–95.
9. Лепесова М., Мырзалиева Б., Тулеутаеву Р. Клинический протокол диагностики и лечения Прогрессирующая Мышечная Дистрофия Дюшенна/Беккера, Казахстан. 2016.
10. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;17:251–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
11. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9:77–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
12. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9:177–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
13. American Medical Association. Opinion 2.138—genetic testing of children. 1996. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion2138.page> 47 (accessed March 28, 2016).
14. Dubowitz V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* [Internet]. 1976;51:249–51. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.51.4.249>
15. Wood MF, Hughes SC, Hache LP, Naylor EW, Abdel-Hamid HZ, Barmada MM, et al. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2014;49:822–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.24100>
16. Chung J, Smith AL, Hughes SC, Niizawa G, Abdel-Hamid HZ, Naylor EW, et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve*

- [Internet]. 2016;53:570–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.24880>
17. Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, et al. Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr* [Internet]. 2016;173:207–213.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616002894>
 18. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. *PLoS Curr* [Internet]. 2017; Available from: <https://currents.plos.org/md/article/the-pj-nicholoff-steroid-protocol-for-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-and-adrenal-suppression/>
 19. Fardeau M, Desguerre I. Diagnostic workup for neuromuscular diseases. 2013. p. 1291–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444595652000010>
 20. Wood C, Cheetham T, Guglieri M, Bushby K, Owen C, Johnstone H, et al. Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics* [Internet]. 2015;46:371–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1563696>
 21. Wood CL, Straub V, Guglieri M, Bushby K, Cheetham T. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* [Internet]. 2016;101:101–6. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2015-308654>
 22. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2015– 2020, 8th edn. 2015. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/#navigation> (accessed Dec 20, 2017).
 23. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2016;86:465–72. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000002337>
 24. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013;84:698–705. Available from: doi.org/10.1136/jnnp-2012-303902
 25. Raman S V., Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14:153–61. Available from: [doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70318-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70318-7)
 26. Fayssoil A, Yaou R Ben, Ognà A, Leturcq F, Nardi O, Clair B, et al. Clinical profiles and prognosis of acute heart failure in adult patients with dystrophinopathies on home mechanical ventilation. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2017;4:527–34. Available from: doi.org/10.1002/ehf2.12165
 27. Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
 28. D’Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart* [Internet]. 2017;103:1770–9. Available from: doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269
 29. Iodice F, Testa G, Averardi M, Brancaccio G, Amodeo A, Cogo P. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: Management and lessons learned. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2015;25:19–23. Available from: doi.org/10.1016/j.nmd.2014.08.008
 30. Elliott SA, Davidson ZE, Davies PSW, Truby H. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2012;16:631–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379812000566>
 31. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, McDonnell E, Elfring G, Souza M, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression

- rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020;61:26–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.26736>
32. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, Henricson EK, Duong T, Hoffman EP, et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* [Internet]. 2015;85:1048–55. Available from: doi.org/10.1212/WNL.0000000000001950
33. Aartsma-Rus A, Straub V, Hemmings R, Haas M, Schlosser-Weber G, Stoyanova-Beninska V, et al. Development of Exon Skipping Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy: A Critical Review and a Perspective on the Outstanding Issues. *Nucleic Acid Ther* [Internet]. 2017;27:251–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/nat.2017.0682>
34. Fletcher S, Adams AM, Johnsen RD, Greer K, Moulton HM, Wilton SD. Dystrophin Isoform Induction In Vivo by Antisense-mediated Alternative Splicing. *Mol Ther* [Internet]. 2010;18:1218–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616310619>
35. Aartsma-Rus A, Fokkema I, Verschuuren J, Ginjaar I, van Deutekom J, van Ommen G-J, et al. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* [Internet]. 2009;30:293–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.20918>
36. Diagnosticul si managementul Distrofiei Musculare Duchenne. Ghid pentru familii cu DMD/B aprobat în Uniunea Europeană <http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/>.